

Technische Universität München

Zentrum für Prävention und Sportmedizin der Technischen Universität München

Effekte eines körperlichen Kraftausdauertrainings auf die Leistungsfähigkeit und die diastolische Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion in Bezug auf Geschlecht, Alter und Diabetes mellitus

Jennifer Natalie Masuch

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

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Priv.-Doz. Dr. Axel Preßler (schriftliche Prüfung)
Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 02.10.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.11.2018 angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	2
	Abkürzungsverzeichnis.....	4
2	Einleitung	7
2.1	Grundlagen der diastolischen Herzinsuffizienz.....	7
2.1.1	Epidemiologie	7
2.1.2	Definition.....	8
2.1.3	Ätiologie	9
2.1.4	Symptome	10
2.1.5	Die Belastungsintoleranz	12
2.1.6	Pathophysiologie	13
2.1.7	Diagnostik.....	15
2.1.8	Therapie.....	18
2.2	Ziele dieser Promotionsarbeit	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Studiendesign	23
3.1.1	Beschreibung und Ziele.....	23
3.1.2	Patientenrekrutierung und Studienablauf	24
3.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.2	Diagnostische Daten	27
3.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	27
3.2.2	Echokardiographie.....	28
3.2.3	Spiroergometrie.....	31
3.2.4	6-min-Gehtest.....	32
3.3	Statistische Auswertung	33
3.4	Ethik.....	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Analyse des Patientenkollektivs anhand von Geschlechtsmerkmalen.....	34
4.1.1	Daten der Baseline im Gesamtkollektiv	34
4.1.2	Ergebnisse der Trainingsgruppe im Follow up	42
4.2	Analyse des Patientenkollektivs anhand des Alters	46
4.2.1	Daten der Baseline im Gesamtkollektiv	46
4.2.2	Ergebnisse der Trainingsgruppe im Follow up	56
4.3	Analyse des Subgruppenmerkmals Diabetes mellitus	60
4.3.1	Daten der Baseline im Gesamtkollektiv	60

4.3.2	Ergebnisse der Trainingsgruppe im Follow up	69
4.4	Analyse der Subgruppen im direkten Vergleich.....	72
5	Diskussion.....	75
5.1	Diskussion der geschlechtsspezifischen Subgruppen	75
5.1.1	Diskussion der anamnestischen und klinischen Daten zur Baseline	75
5.1.2	Diskussion der echokardiographischen Parameter.....	78
5.1.3	Diskussion der spiroergometrischen Parameter.....	82
5.2	Diskussion der altersabhängigen Subgruppen.....	84
5.2.1	Diskussion der anamnestischen und klinischen Daten zur Baseline	84
5.2.2	Diskussion der echokardiographischen Parameter.....	87
5.2.3	Diskussion der spiroergometrischen Parameter.....	89
5.3	Diskussion der diabetesbezogenen Subgruppen	93
5.3.1	Prävalenz	93
5.3.2	Diskussion der anamnestischen und klinischen Daten zur Baseline	94
5.3.3	Diskussion der echokardiographischen Parameter.....	95
5.3.4	Diskussion der spiroergometrischen Parameter.....	100
5.4	Diskussion der Subgruppen im direkten Vergleich	103
6	Zusammenfassung.....	105
7	Limitationen	108
8	Danksagung.....	109
9	Literaturverzeichnis.....	110
10	Tabellenverzeichnis	118
11	Abbildungsverzeichnis	119
12	Anhang	120

Abkürzungsverzeichnis

A-Welle:	Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Vorhofkontraktion
ACE-Hemmer:	Angiotensin-converting-enzyme
AGE:	Advanced glykation end products
AHA:	American Heart Association
ASS:	Aspirin
AT1-Hemmer:	Angiotensin-II-Rezeptor-1-Hemmer
DD:	Diastolische Dysfunktion
E-Welle:	Frühdiaastolische Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit
e´:	Verformungsgeschwindigkeit des Mitrals zum Zeitpunkt der frühdiaastolischen Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit
E/A:	Verhältnis der frühdiaastolischen Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit zur Mitraleinstromgeschwindigkeit während der atrialen Kontraktion
E/e´medial:	Verhältnis der maximalen frühdiaastolischen Einstromgeschwindigkeit an der Mitralklappe zur frühdiaastolischen maximalen Geschwindigkeit des medialen Mitralklappenrings
EKG:	Elektrokardiogramm
ESC:	Heart failure and Echokardiography Association of the European Society of Cardiology
EX-DHF:	Exercise training in diastolic heart failure
GBE:	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
HF:	Herzfrequenz
HFmrEF:	Heart failure with mid-range ejection fraction – Herzinsuffizienz der mittleren Klasse
HFrEF:	Heart failure with reduced ejection fraction – Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF:	Heart failure with preserved ejection fraction – Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HIIT:	Hochintensiviertes Intervalltraining
HMV:	Herzminutenvolumen

IVRT:	Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK:	Koronare Herzkrankheit
LAVI:	Linksatrialer Volumenindex
LVEDP:	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMi:	Linksventrikulärer Masseindex
LCZ696:	Angiotensin receptor - neprilysin inhibitor
MI:	Myokardinfarkt
MLWHFQ:	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MRT:	Magnetresonanztomographie
MW:	Mittelwert
NO:	Stickstoffmonoxid
NYHA:	New York Heart Association
NT-proBNP:	Terminales Fragment des brain natriuretic peptide
OGTT:	Oraler Glucosetoleranztest
P:	Signifikanz
PCWP:	pulmonal kapillarer Verschlussdruck
peakVO ₂ :	Maximale Sauerstoffaufnahme
PHQ-D:	Patient Health Questionnaire Depression
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR _{diast} :	Diastolischer Blutdruckwert
RR _{sys} :	Systolischer Blutdruckwert
RQ:	Respiratorischer Quotient
SD:	Standartabweichung
S/D:	Verhältnis des maximal systolischen zum maximal diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SERCA:	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase
SF36:	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
sRAGE:	Soluble advanced glykation end product receptor

SV:	Schlagvolumen
TRV:	Pulmonal artery pressures
VE:	Atemminutenvolumen
VO ₂ :	Sauerstoffaufnahme
VE/VO ₂ :	Verhältnis des Atemminutenvolumens zur Sauerstoffaufnahme
ZKS:	Zentrum für klinische Studien
6-MWD:	6-minutes-walk-distance; 6-Minuten-Gehtest
Δ:	Differenz
*:	p≤0,05 – bedeutet signifikant
**:	p≤0,001 – bedeutet hochsignifikant

2 Einleitung

2.1 Grundlagen der diastolischen Herzinsuffizienz

2.1.1 Epidemiologie

Die chronische Herzinsuffizienz gehört zu den häufigsten internistischen Erkrankungen und betrifft laut den aktuellen Leitlinien etwa 1-2% aller erwachsenen Menschen. Bei über 70-Jährigen sind mehr als 10% betroffen (Ponikowski et al., 2016). Der demographische Wandel, der eine immer älter werdende Bevölkerung mit sich bringt, führt zu einer stetig wachsenden Prävalenz chronischer Erkrankungen. Laut einer Fallzahlanalyse von Neumann et al. werden im Jahr 2050 allein bei den über 80-jährigen schätzungsweise 353.000 Patienten innerhalb Deutschlands erwartet, die an einer Herzinsuffizienz leiden werden. Doch schon jetzt ist die Herzinsuffizienz der häufigste Grund eines stationären Krankenhausaufenthaltes in Deutschland (Neumann T., 2009).

In den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts ging man davon aus, dass die Herzinsuffizienz hauptsächlich aus einer Dysfunktion der systolischen Komponente, also einer eingeschränkten Pumpleistung resultiert. Durch den technischen Fortschritt in der Medizin und zahlreicher wissenschaftlichen Arbeiten der letzten drei Jahrzehnte wurde jedoch die enorme Bedeutung der diastolischen Funktion für die globale Herzleistungsfähigkeit deutlich (Oktay et al., 2013). Wie Oktay et al. bereits berichteten, sind viele Erkenntnisse aus den Daten großer epidemiologischer Studien wie der "Framingham Heart Study" oder dem "Rochester Epidemiology Project" hervorgegangen (Oktay et al., 2013). Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ist dabei nicht nur eine Begleiterscheinung verschiedener Komorbiditäten – wie vorerst angenommen und kontrovers diskutiert – sondern beschreibt gegenüber der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) eine eigene Krankheitsentität (Mohammed et al., 2012), deren Prävalenz in Zukunft ansteigen wird (Owan et al., 2006) und voraussichtlich bald die dominantere Form der Herzinsuffizienz präsentiert (Oktay et al., 2013).

Bisher unterliegt die genaue Angabe der Prävalenz bei Patienten mit einer HFpEF jedoch starken Schwankungen, was vor allem an einem bislang fehlendem einheitlichem diagnostischen Algorithmus lag. Von allen Patienten mit

symptomatischer Herzinsuffizienz werden derzeit zwischen 40 und 70 Prozent beschrieben, die eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) aufweisen (Hogg et al., 2004). Owan et al. untersuchte in einem Zeitraum von 15 Jahren insgesamt 4596 Patienten, die aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden (Owan et al., 2006). Dabei wiesen 47% eine LVEF von über 50% auf, während die Prävalenz der HFpEF über den gesamten Zeitraum zunahm. Die Überlebensrate der HFpEF ist laut Owan et al. geringfügig höher als bei der HFrEF (Owan et al., 2006). Diese Tendenz kann man auch der Publikation von Zile et al. entnehmen, in der eine jährliche Mortalitätsrate der HFpEF von etwa 5-6% angegeben wurde und damit im Vergleich zur HFrEF mit 10-15% etwas geringer ist (Zile et al., 2002).

2.1.2 Definition

Die Diagnose Herzinsuffizienz setzt sich aus einem komplexen klinischen Gesamtbild zusammen. Sowohl die typisch klinischen Symptome bzw. Zeichen einer Herzinsuffizienz, als auch strukturelle und funktionelle Schäden, die auf Zellebene des Myokards ablaufen, kennzeichnen und definieren dieses Krankheitsbild (Ponikowski et al., 2016).

Die hohen Fallzahlen, die in naher Zukunft erwartet werden, erfordern neben flächendeckenden Präventionsprogrammen einen gezielten Behandlungsplan für jede betroffene Person. Dies kann nur gewährleistet werden, wenn genaue Erkenntnisse über pathophysiologische Mechanismen und eine klare Einteilung des Krankheitsbildes vorherrschen.

Seit 2016 ist neben der HFrEF und der HFpEF eine dritte Einteilungsform der Herzinsuffizienz in den Leitlinien des ESC beschrieben. Mit der Herzinsuffizienz der mittleren Klasse bzw. der "Heart failure with mid-range ejection fraction" (HFmrEF) existiert eine neue Entität, deren LVEF zwischen 40 und 49% liegt. Die Herzinsuffizienz kann daher nicht mehr einfach nur als alleiniges Pumpversagen im klassischen Sinne definiert werden. Diese neue Einteilungsform verdeutlicht, dass die diastolische Funktionseinschränkung in Form einer Relaxations- bzw.

Compliancestörung des Ventrikelmyokards weitaus bedeutender für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz ist als bisher angenommen.

Laut den aktuellen Leitlinien des ESC ist die Definition der HFpEF durch vier Kriterien gekennzeichnet (Ponikowski et al., 2016):

- Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz
- Eine LVEF \geq 50%
- Erhöhte natriuretische Peptide (BNP $>$ 35 pg/ml und/oder NTproBNP $>$ 125 pg/ml)
- Mindestens eins der zwei folgenden Kriterien:
 - a) Das Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie oder vergrößerter linker Vorhof)
 - b) Das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion

Die HFpEF definiert sich demnach aus einer LVEF über 50% sowie dem Vorhandensein typischer klinischer Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz. Jedoch gehen der klinischen Präsenz einer Herzinsuffizienz strukturelle bzw. funktionelle Schäden des Myokards voraus, deren Objektivierung nur durch laborchemische oder echokardiographische Messungen erfolgen kann. Hierbei spielt die Messung der natriuretischen Peptide eine große Rolle.

2.1.3 Ätiologie

Eine langjährige arterielle Hypertonie mit einhergehender linksventrikulärer Hypertrophie sowie die koronare Herzerkrankung zählen zu den beiden häufigsten Entstehungsmechanismen einer diastolischen Funktionseinschränkung und machen einen Anteil von etwa 70% aus (Dickstein et al., 2008). Daneben gibt es zahlreiche weitere Risikofaktoren und Grunderkrankungen, die zu einer HFpEF führen können. Dazu zählen unter anderem sowohl das Übergewicht, der Diabetes als auch Aortenklappenstenosen und Kardiomyopathien (McMurray et al., 2005).

Zahlreiche Studien haben belegt, dass sich Patienten mit einer HFpEF hinsichtlich anamnestischer und klinischer Charakteristika von Patienten mit systolischer Funktionseinschränkung unterscheiden. Patienten mit einer HFpEF sind

durchschnittlich älter und gehören häufiger dem weiblichen Geschlecht an, zudem weisen sie einen durchschnittlich höheren BMI auf (Bhatia et al., 2006; Brouwers et al., 2013; Ponikowski et al., 2016). Die Prävalenz weiterer Komorbiditäten wie beispielsweise der Hypertonie (Bhatia et al., 2006), des Diabetes oder des Vorhofflimmerns ist bei Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion deutlich erhöht (McMurray et al., 2005; Owan et al., 2006). Viele dieser Komorbiditäten stellen unabhängige Risikofaktoren für die HFpEF dar und können das Krankheitsbild zusätzlich aggravieren. Dazu zählen unter anderem auch das weibliche Geschlecht (Ponikowski et al., 2016) das Alter (El Aouar et al., 2013) und der Diabetes mellitus (MacDonald et al., 2008; Mohammed et al., 2012).

2.1.4 Symptome

Zu den typisch klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz gehört eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit, die sich oft durch eine schleichend beginnende Kurzatmigkeit bzw. Belastungsdyspnoe bemerkbar macht. Zudem bestehen nicht selten periphere Ödeme und Nykturie. Ein dritter Herzton oder gestaute Jugularvenen präsentieren ebenfalls typisch klinische Zeichen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Stauungsbedingte Insuffizienzen gehen außerdem einher mit feuchten Rasselgeräuschen und Orthopnoen bis hin zum Lungenödem. Eine klinische Unterscheidung zwischen den drei Einteilungsformen der Herzinsuffizienz ist dabei aber nicht möglich (Kitzman et al., 2002; Ponikowski et al., 2016; Zile et al., 2002)

Basierend auf den Tabellen der aktuellen Leitlinie wurde folgende Übersicht erstellt (Tabelle 1) (Ponikowski et al., 2016)

Symptome und Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz

Spezifische Symptome	Spezifische Zeichen
Kurzatmigkeit Orthopnoe Paroxysmal nächtliche Dyspnoe Eingeschränkte Leistungsfähigkeit Müdigkeit Verlängerte Erholungszeiten nach Belastung Knöchelödeme	Erhöhter Jugularvenendruck Hepatojugulärer Reflux Dritter Herzton (Galopprrhythmus) Verlagerter Herzspitzenstoß
Unspezifische Symptome	Unspezifische Zeichen
Nächtlicher Husten Keuchen Völlegefühl Appetitverlust Verwirrtheit (vor allem bei Älteren) Depression Palpitation Schwindel Synkope Bendopnoe	Gewichtszunahme (>2kg/Woche) Gewichtsverlust (in fortgeschrittenen Stadien) Kachexie Herzgeräusche Periphere Ödeme Pulmonale Krepitationen Reduzierte Inspiration Hyposonorer Klopfeschall an der Lungenbasis bei Pleuraerguss Tachykardie Cheyne Stokes Atmung Hepatomegalie Aszites Kalte Extremitäten Oligurie Niedriger Blutdruck

Tabelle 1: Symptome und Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz (Ponikowski et al., 2016)

2.1.5 Die Belastungsintoleranz

Die Belastungsintoleranz tritt bei Patienten mit HFpEF häufig als eines der ersten klinischen Zeichen auf, wodurch die Alltagsaktivität und die Lebensqualität der Betroffenen schon in frühen Krankheitsstadien maßgeblich eingeschränkt werden. Da sich diese Arbeit mit der Effektivität der Trainingstherapie bei Patienten mit HFpEF beschäftigt, wurde das Ausmaß der Belastungsintoleranz, die anhand der peakVO_2 objektiviert wurde, als einer der beiden Endpunkte ausgewählt.

Schon in den 1990er Jahren wurden invasive Untersuchungen durchgeführt, um die eingeschränkte Belastungsfähigkeit bei Patienten mit HFpEF zu objektivieren und der Pathophysiologie auf den Grund zu gehen. Die peakVO_2 als Parameter der maximalen Sauerstoffaufnahme dient als Goldstandard zur Messung der kardiovaskulären Fitness (Fletcher et al., 2001) und ist gleichzeitig ein etablierter prognostischer Marker für die Herzinsuffizienz. Laut des Fick'schen Prinzips ist die Sauerstoffaufnahme (VO_2) das Produkt aus kardialem Output (bzw. maximales Herzzeitvolumen bestehend aus dem Produkt von Schlagvolumen (SV) \times Herzfrequenz (HF)) und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Diese ist wiederum abhängig vom Anteil des oxygenierten Blutes in den Lungen, dem Hämoglobinwert und dessen Verwertung in der peripheren Muskulatur. Damit ist dieser Parameter nicht nur von einer zentralen, sondern laut einer Übersichtsarbeit von Borlaug auch von einer peripheren Komponente abhängig (Borlaug, 2014). Physiologisch nimmt die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bei Belastung zu. Der Grund ist ein erhöhter Sauerstoffbedarf der Peripherie. Allgemein wird angenommen, dass das kardiale Output bei einem Zuwachs von einem Milliliter der VO_2 um sechs Milliliter ansteigt (Borlaug, 2014).

Bei jeder Belastung steigt die Sauerstoffaufnahme durch Steigerung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens und durch Zunahme der peripheren Skelettmuskeldurchblutung zunächst an, bis letztendlich ein Plateau erreicht wird. Bei Patienten mit HFpEF fällt der Zuwachs der Sauerstoffaufnahme deutlich geringer aus. Verglichen mit gesunden Kontrollprobanden ist eine Reduktion um bis zu 48% der maximalen Sauerstoffaufnahme peakVO_2 zu verzeichnen (Kitzman et al., 1991). Ein zentraler Mechanismus in der Pathophysiologie der Belastungsintoleranz ist die gestörte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (Bhella et al., 2011). Entgegen früherer

Annahmen, die von Kitzman et al. im Jahre 1991 beschrieben wurden und von einem gestörten Frank-Starling-Mechanismus ausgingen (Kitzman et al., 1991), führt man die Ursachen einer Belastungsintoleranz laut aktuelleren Erkenntnissen zunehmend auf peripher gelegene, hämodynamische Pathomechanismen zurück (Bhella et al., 2011; Dhakal et al., 2015)

2.1.6 Pathophysiologie

Für das Verständnis dieser Arbeit ist es wichtig, den Begriff der diastolischen Dysfunktion (DD) von der HFpEF abzugrenzen. Bei der DD ist der linke Ventrikel aufgrund langjähriger struktureller Veränderungen nicht mehr in der Lage, ein adäquates Blutvolumen bei physiologisch normalhohen Füllungsdrücken aufzunehmen. Dadurch verringert sich das SV bei gleichzeitig erhaltener LVEF. Geringe Relaxationsstörungen bleiben meist asymptomatisch und werden häufig als Zufallsbefund detektiert. Nimmt sie jedoch zu, manifestiert sie sich klinisch meist in einer Belastungsintoleranz bzw. Belastungsdyspnoe mit allgemeinem Leistungsabfall. Die DD wird dabei als kausaler Entstehungsmechanismus einer HFpEF angesehen (Ponikowski et al., 2016).

Physiologisch besteht die Diastole aus insgesamt vier Phasen. Der isovolumetrischen Relaxationsphase, die zwischen Aortenklappenschluss und Mitralöffnung stattfindet und durch einen starken Druckabfall im linken Ventrikel bei gleichbleibendem Volumen gekennzeichnet ist, folgt die frühe Füllungsphase, die durch das Höherentreten der Ventilebene einen Sogeffekt bewirkt und damit physiologisch den größten Teil der Ventrikelfüllung (85%) ausmacht. Echokardiographisch wird diese Phase mit der E-Welle gekennzeichnet. Daraufhin schließt die Diastase und die späte Füllungsphase an, in der die Kammerfüllung durch aktive Vorhofkontraktion unterstützt wird (A-Welle). Limitiert wird die diastolische Funktion durch Mechanismen, die die aktive frühdiastolische Füllungsphase und/oder die spätdiastolische Compliance bzw. passive Dehnungsfähigkeit des Herzens beeinflussen (Zile et al., 2004). Ist die frühdiastolische Füllungsphase betroffen, kommt es zu einer verzögerten Relaxation, die mit einer späteren bzw. verlangsamten Ventrikelfüllung und erhöhten enddiastolischen Druckwerten einhergeht. Bei beeinträchtigter Compliance kommt es

dagegen zu einem initialen Druckabfall, auf den jedoch ein schneller Wideranstieg mit final zu hohen Drücken folgt. Diese spätdiastolische Dehnungsstörung kann durch eine langjährige, hypertoniebedingte linksventrikuläre Hypertrophie, ischämische Insuffizienzen sowie fibrotische Veränderungen des Ventrikelmyokards ausgelöst werden (Miljkovic et al., 2015; Phan et al., 2012; van Heerebeek et al., 2006).

Wie folgende Studien zeigen, darf die DD nicht als alleinige Hauptursache für die HFpEF verantwortlich gemacht werden. Sowohl Einschränkungen der aktiven Relaxation, als auch der passiven Steifheit des Myokards (Zile et al., 2004) spielen bei der Entstehung dieses Krankheitsbildes eine entscheidende Rolle. Zudem werden neben zentralen Funktionseinschränkungen des Herzens wie der chronotropen Insuffizienz oder Kontraktilitätsstörungen des Herzmuskels auch peripher gelegene Defizite wie Endothelfunktionsstörungen oder verminderte Reserven der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz für eine diastolische Funktionsabweichung verantwortlich gemacht (Borlaug, 2014). Laut aktuelleren Erkenntnissen beruht das pathophysiologische Korrelat der HFpEF auf einer Reihe von Reaktionsketten, die initial durch Entzündungsreaktionen ausgelöst werden. Induziert durch Komorbiditäten und oxidativen Stress in den mikrovaskulären Endothelzellen wird laut Lim et al. eine Art proinflammatorischer Grundstatus erzeugt, der erhebliche Auswirkungen auf die endotheliale Funktion hat (Lim et al., 2016). Neben der Regulation der Blutpermeabilität und der Modulation von inflammatorischen Signalwegen sei das Endothel essentiell für die Produktion und Ausschüttung des körpereigenen NO. Ist die Bioverfügbarkeit des NO jedoch aufgrund einer endothelialen Dysfunktion herabgesetzt, führe dies über eine geringere Aktivität der Proteinkinase G zum kardialen Remodelling. Myokardiale Hypertrophie und Hypophosphorylation des Titins im Zytoskelett würden letztendlich zur Steifheit der Kardiomyozyten führen (Lim et al., 2016). Außerdem würden entzündliche Prozesse auch die Akkumulation der extrazellulären Matrix fördern und führen deshalb zu einer gestörten kardialen Compliance (Westermann et al., 2011).

2.1.7 Diagnostik

Anhand der aktuellen Leitlinien kann die Diagnose einer HFpEF gestellt werden, wenn die nachfolgenden Kriterien zutreffen (Ponikowski et al., 2016)

- 1) **Das Vorhandensein klinischer Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz:** Nach Erhebung der Anamnese, Durchführung der klinisch körperlichen Untersuchung und Ableitung eines EKGs können sich erste Hinweise auf eine Herzinsuffizienz ergeben. Besteht hierbei mindestens eine pathologische Auffälligkeit, so ist die laborchemische Untersuchung indiziert.
- 2) **Erhöhte Werte des natriuretischen Peptids** (für BNP gilt ein Referenzwert über 35 pg/mL, für NT-proBNP über 125 pg/mL): Ist die Messung nicht möglich oder ergeben sich pathologisch erhöhte Werte, ist die echokardiographische Untersuchung indiziert.
- 3) **Eine normale oder nur gering reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion** mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $>50\%$
- 4) **Zeichen einer diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung**, die echokardiographisch und invasiv objektiviert werden können.

Falls anamnestische und klinische Hinweise den Verdacht auf eine Herzinsuffizienz vermuten lassen, ist die Messung der natriuretischen Peptide angezeigt. Da ein Wert im Normbereich die Diagnose einer Herzinsuffizienz weitgehend ausschließen kann, dient diese Messung hervorragend zur Detektion einer kardialen Insuffizienz. Zur weiteren Differenzierung des Krankheitsbildes wird die echokardiographische Untersuchung herangezogen, die darüber hinaus weitere Hinweise auf den Entstehungsmechanismus und die Form einer Herzinsuffizienz liefern kann. Neben Hypertrophiezeichen und Größe der Vorhöfe bzw. Kammern, können auch Strömungsgeschwindigkeiten auf Klappenebene und damit einzelne Druckverhältnisse detektiert werden. Außerdem ist die Berechnung bzw. Messung der linksventrikulären Funktion möglich. Damit kann eine Unterscheidung zwischen HFrEF, der HFmrEF und der HFpEF vorgenommen werden.

Auch in dieser Studie wurden die Zeichen einer diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung bzw. objektivierbare Zeichen einer möglichen HFpEF mittels der echokardiographischen Untersuchung veranlasst. Dazu gehören unter anderem ein pathologisch erhöhter linksatrialer Volumenindex (LAVI), der laut der aktuellen

Leitlinie über $>34\text{mL/m}^2$ liegen sollte, sowie ein pathologisch erhöhter linksventrikulärer Masseindex (LVMI $> 115\text{g/m}^2$ bei Männern und LVMI $> 95\text{g/m}^2$ bei Frauen). Weiterhin gilt ein E/e' Verhältnis über 13 und ein septales $e' < 9\text{ cm/s}$ als pathologisch (Ponikowski et al., 2016). Ommen et al. haben im Jahre 2000 bereits gezeigt, dass ein erhöhtes E/e' medial Verhältnis mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken assoziiert ist (Ommen et al., 2000).

Sind dennoch Unsicherheiten bezüglich der Diagnose vorhanden, besteht die Möglichkeit der Durchführung eines "diastolic stress test". Hierbei wird die Ergometrie unter echokardiographischer Kontrolle durchgeführt und dabei ein dynamisches Monitoring der linken Kammer, der arteriell pulmonalen Drücke (TRV), des Schlagvolumens und der systolische Dysfunktion aufgezeichnet (Ponikowski et al., 2016).

Darüber hinaus gibt es noch invasive Messungen im Rahmen einer Katheteruntersuchung, zu der unter anderem der pulmonal-kapillare Verschlussdruck (PCWP), die Zeitkonstante des isovolumetrischen linksventrikulären Druckabfalls τ , sowie der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) und die kardiale Compliance gehören. Als weitere technische Maßnahme rückt aktuell das kardiale MRT in den Fokus der klinischen Diagnostik (Asrar UI Haq et al., 2014).

In den aktuellen Leitlinien ist ein diagnostischer Algorithmus abgebildet, der im Folgenden dargestellt ist (Abbildung 1) aus (Ponikowski et al., 2016)

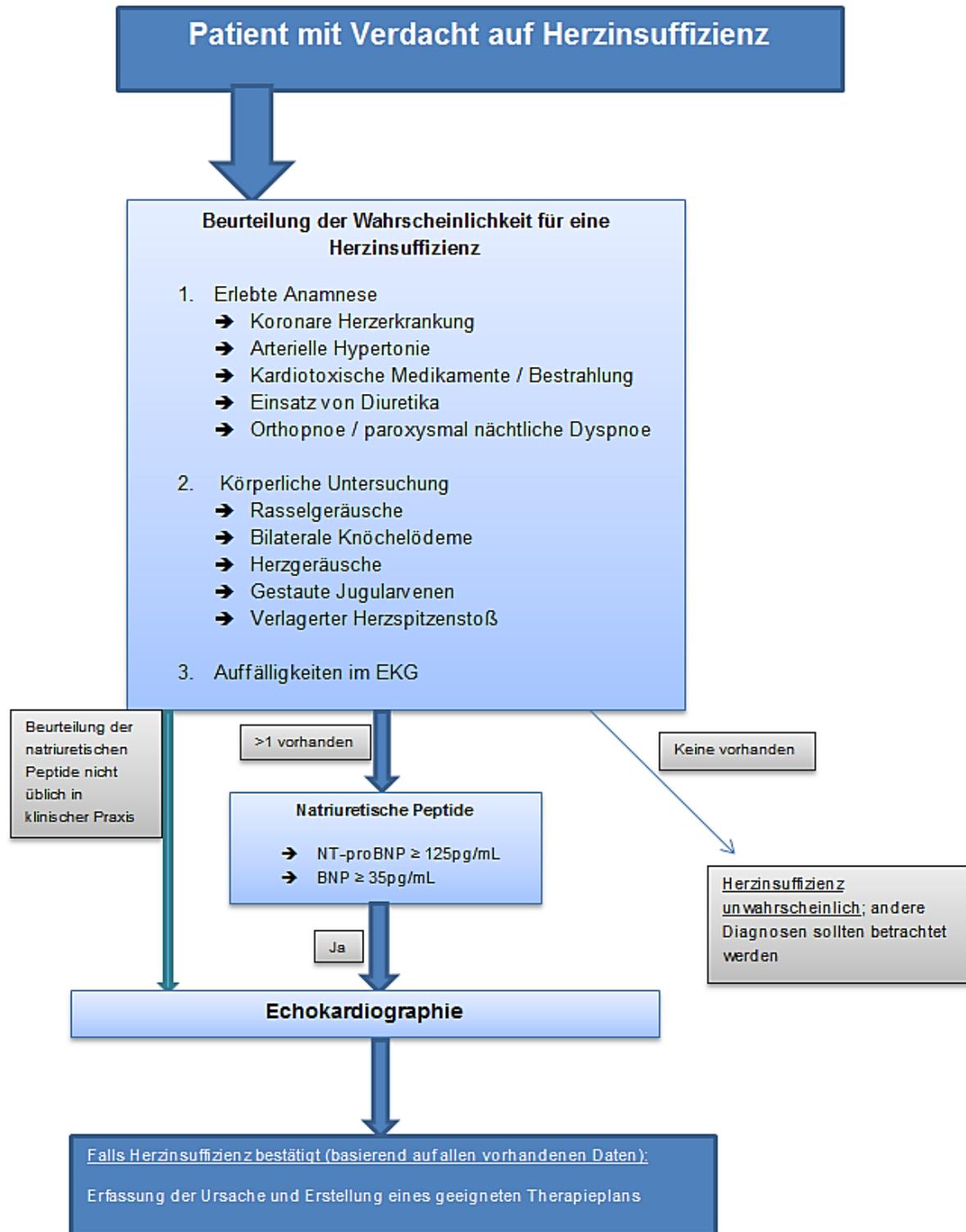


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus der Herzinsuffizienz (Ponikowski et al., 2016)

2.1.8 Therapie

2.1.8.1 Medikamentöse Ansätze

Zu den grundlegenden Therapiezielen der chronischen Herzinsuffizienz gehören neben der Symptomreduktion und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität auch die Vermeidung von Hospitalisierungen sowie die Reduktion von Mortalitätsraten. Vor allem für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz haben sich über Jahrzehnte Leitlinien entwickelt, aus denen medikamentöse Behandlungsstrategien nicht mehr wegzudenken sind. Sowohl ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeiten stattdessen AT1-Antagonisten) als auch β -Blocker haben sich als essentielle Grundpfeiler zur Basistherapie der HFrEF etabliert. Je nach individuellem Risikoprofil und vorhandenen Begleiterscheinungen können Digitalispräparate, Diuretika wie zum Beispiel Aldosteronantagonisten oder implantierbare Defibrillatoren zum Therapieregime hinzugefügt werden (McMurray et al., 2005). Sowohl Morbiditäts- als auch Mortalitätsraten konnten dank dieser Therapien im Rahmen der HFrEF gesenkt werden (Ponikowski et al., 2016).

Seit November 2015 ist ein neues Arzneimittel für die Indikation der chronischen HFrEF zugelassen. Reicht eine Dreifachkombinationstherapie bei symptomatischen Patienten nicht aus, wird der ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonist gegen eine neue Substanz ausgetauscht. Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie PARADIGM-HF bewies eine allgemeine Mortalitätsreduktion von 16% und eine reduzierte Hospitalisierungsrate von 21% durch die Kombinationssubstanz LCZ696, die den Wirkstoff Sacubitril/Valsartan enthält, gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril. Mit höchstem Empfehlungsgrad wurde LCZ696 in die europäischen Leitlinien eingebaut, wodurch selbst ein Therapieversagen durch ältere Substanzen abgefangen werden könne und nun die Vorgaben noch klarer strukturiert sind (McMurray et al., 2014; Ponikowski et al., 2016).

Dagegen ist bei der HFpEF trotz zahlreich durchgeführten klinischen und experimentellen Studien bis jetzt noch kein einziges Medikament beschrieben worden, dass das Überleben verbessert oder die Sterblichkeitsrate verringert (Miljkovic et al., 2015; Ponikowski et al., 2016). Zwar konnte eine schwedische Beobachtungsstudie eine Assoziation zwischen der Behandlung mit RAAS-Antagonisten und einer geringeren Gesamtmortalität bei Patienten mit einer HFpEF

feststellen (Lund et al., 2012), jedoch fehlen bislang randomisierte Interventionsstudien, die diesen Effekt bestätigen konnten. Wie der 2013 erschienene Artikel von Zouein et al. beschrieb (Zouein et al., 2013), ist bei drei Medikamentenstudien, die den Effekt von ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten auf die HFpEF untersucht haben, keine Reduktion der Mortalität festgestellt worden.

Beispielsweise konnte Perindopril gegenüber Placebo bislang nur eine Symptomverbesserung und reduzierte Hospitalisierungsrate zeigen (Cleland et al., 2006). Auch Irbesartan hatte im Rahmen der I-Preserve Studie keinen entscheidenden Einfluss auf das kardiovaskuläre Outcome. Hier wurden 4128 Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von 49,5 Monaten beobachtet. Es zeigten sich bei Einnahme von Irbesartan sowohl für die Mortalitäts- als auch für die Hospitalisierungsrate im Vergleich zur placebokontrollierten Vergleichsgruppe keine signifikanten Unterschiede (Massie et al., 2008; Rector et al., 2012).

Candesartan, das im Rahmen der CHARM-Studie bei 3023 Patienten mit einer LVEF über 40% ebenfalls placebokontrolliert über einen Zeitraum von 3,5 Jahre untersucht wurde, konnte lediglich einen positiven Einfluss auf die krankheitsspezifische Hospitalisierungsrate, aber keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalitätsrate zeigen (Yusuf et al., 2003).

Auch weitere Medikamente sind bereits getestet worden. Dazu gehören Spironolacton in der TOPCAT Studie (Pitt et al., 2014). In dieser Studie wurden insgesamt 3445 Patienten eingeschlossen und erhielten über 3,3 Jahre Spironolacton oder Placebo. Es konnte lediglich eine signifikante krankheitsspezifische Reduktion der Hospitalisierungsrate bei Einnahme von Spironolacton festgestellt werden, eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate blieb aus. Auch die Aldo-DHF-Studie untersuchte den Einfluss auf Spironolacton gegenüber Placebo. Über 12 Monate wurden 422 Patienten hinsichtlich der linksventrikulären diastolischen Funktion und der maximalen Sauerstoffaufnahme untersucht. Bei Einnahme von Spironolacton zeigte sich zwar eine Verbesserung der echokardiographischen Parameter, jedoch gab es keine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit, gemessen mit der peakVO₂ (Edelmann et al., 2013).

Auch weitere Medikamente wie Carvedilol (Yamamoto et al., 2013), Nebivolol (Conraads et al., 2012) und Epleneron (Deswal et al., 2011) wurden untersucht. Zwar konnte immer wieder ein positiver Effekt auf klinische Symptome oder den Grad der

HFpEF gezeigt werden, jedoch blieb ein klarer Überlebensvorteil bisher aus. Auch die Hoffnung auf den PDE-5-Inhibitor Sildenafil, der in der Therapie der pulmonalen Hypertonie fest etabliert ist, konnte keinen positiven Effekt auf eine verbesserte Leistungsfähigkeit bei der HFpEF erzielen (Redfield et al., 2013).

Dies deutet darauf hin, dass sich neben pathophysiologischen Korrelaten, die in der Entwicklung einer HFpEF eine Rolle spielen, noch weitere, bisher unbekannte Mechanismen ursächlich sein könnten. Aktuell gibt es jedoch Ansatzpunkte für weitere medikamentöse Behandlungsstrategien, deren Ergebnisse allerdings noch ausstehen. Zum Beispiel wird der Interleukin -1- Blocker Anakinra bei Patienten mit HFpEF placebokontrolliert getestet, da man davon ausgeht, dass proinflammatorische Zytokine die myokardiale Relaxation schädigen könnten (Van Tassell et al., 2014).

Auch das neue Medikament LCZ696, das im Therapieregime der HFrEF Fuß gefasst hat, wurde in einer Phase II Studie gegenüber Valsartan auch bei Patienten mit HFpEF getestet. LCZ696 reduzierte das NT-proBNP Level nach zwölf Wochen zu einem größeren Ausmaß als Valsartan. Ob diese Ergebnisse auch ein verbessertes Outcome nach sich ziehen, muss in der Zukunft herausgefunden werden (Solomon et al., 2012). Aktuell wird in einer größeren, prospektiven Phase-III-Studie (PARAGON-HF) der Effekt von LCZ696 gegenüber Valsartan hinsichtlich Morbidität und Mortalität der HFpEF untersucht (Krum, 2015).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für die HFpEF trotz intensiver Forschung in Bezug auf medikamentöse Ansätze bisher kein spezifisches, evidenzbasiertes Behandlungskonzept etabliert werden konnte.

2.1.8.2 Sport als Therapie

Neben der medikamentösen Behandlung, der Eindämmung von Risikofaktoren sowie einer Therapie der jeweiligen Grunderkrankung ist das körperliche Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und insbesondere der HFpEF eine der wichtigsten Therapiemaßnahmen (Edelmann et al., 2011). Bisher wurden die meisten Daten allerdings in Bezug auf die HFrEF erhoben. In der großen Metaanalyse ExTraMATCH wurde eine klare Evidenz auf die Reduktion der Gesamtmortalität bei

Patienten mit HFrEF durch kontrolliertes körperliches Training beschrieben (Piepoli et al., 2004). Auch die große HF-Action Studie konnte nach einer zweiten Analyse zeigen, dass körperliches Training als sichere Therapiemaßnahme sowohl mit einer reduzierten Gesamtmortalität, als auch mit einer niedrigeren Hospitalisierungsrate assoziiert ist (O'Connor et al., 2009).

Da jedoch etwa die Hälfte aller Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz eine erhaltene LVEF und damit eine HFpEF haben, ist es umso wichtiger, Daten von einer körperlich aktiven Therapiemaßnahme zu erheben, die auch für diese Form der Herzinsuffizienz effektiv ist. Einige wissenschaftliche Arbeiten haben bereits vor Edelman et al. ihre Ergebnisse bezüglich einer Trainingstherapie bei Patienten mit HFpEF veröffentlicht, konnten aber noch keine klaren Konsequenzen für eine geeignete Therapie daraus ableiten. Dazu gehört die Studie von Smart et al., in der neben 24 Patienten mit einer HFpEF auch 18 Patienten trainierten, die eine LVEF über 45% hatten. Nach 16-wöchigem Training war bei den Patienten mit einer HFpEF ein signifikanter Anstieg des peakVO₂ festzustellen. Echokardiographische Parameter der diastolischen Funktion blieben hingegen jedoch weitgehend unbeeinflusst (Smart et al., 2007). Daneben gibt es auch eine Studie von Gary et al., in der insgesamt 32 Frauen an einem zwölf-wöchigen, heimbasiertem Trainingsprogramm teilnahmen. Auch hier wurden positive Effekte der körperlichen Aktivität auf die submaximale Belastungsfähigkeit beschrieben (Gary, 2006). Drei Jahre später beschrieben Kitzman et al., dass ein 16-wöchiges Training signifikante Verbesserungen bei Patienten mit HFpEF auf die submaximale und maximale Leistungsfähigkeit zur Folge hatte (Kitzman et al., 2010). Ob jedoch Parameter der diastolischen Funktion beeinflusst werden könnten, wurde auch hier nicht beschrieben. Auch fehlte in den genannten Studien eine Kontrollgruppe, die einen direkten Vergleich bei Patienten mit HFpEF zulassen würde. Daher ist die EXDHF-Pilotstudie von Edelman et al. die erste multizentrische, prospektive randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt eines körperlichen Kraftausdauertrainings sowohl auf die diastolische Funktion, als auch auf die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität untersuchte. Nach dreimonatigem Kraftausdauertraining zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Patienten mit HFpEF eine signifikante Verbesserung aller genannten Endpunkte (Edelman et al., 2011).

2.2 Ziele dieser Promotionsarbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Effekt eines dreimonatigen körperlichen Kraftausdauertrainings bei Patienten mit HFpEF und ausgewähltem Risikoprofil im Rahmen der EX-DHF "exercise training in diastolic heart failure"-Pilot Studie zu untersuchen. Es gilt herauszufinden, inwieweit sich ein körperliches Training bei Patienten mit HFpEF in Bezug auf die maximale Leistungsfähigkeit und die Schwere diastolischen Funktionseinschränkung innerhalb folgender Subgruppen auswirkt:

- Männer und Frauen
- Patienten unter/gleich 66 und über 66 Jahre
- Diabetiker und Nicht-Diabetiker

Hierzu wurden zwei primäre Endpunkte festgelegt, die sowohl im Gesamtkollektiv zur Baseline als auch innerhalb der Trainingsgruppen nach drei Monaten erhoben wurden. Für das Maß der maximalen Leistungsfähigkeit bzw. der maximalen Sauerstoffaufnahme wurde die peakVO₂ herangezogen, welche im Rahmen der Spiroergometrie ermittelt wurde. Zur Einschätzung der diastolischen Funktionseinschränkung im Rahmen der HFpEF wurde das Verhältnis von E/e' medial in der Echokardiographie analysiert.

Um eine optimale Vergleichbarkeit der Subgruppen in Bezug auf die Auswertungen einer Trainingseffektivität zu gewährleisten, wurden zuvor weitere Informationen aus den Daten der Baseline des Gesamtkollektivs erhoben und innerhalb der jeweiligen Subgruppen mit den genannten Unterscheidungskriterien analysiert. Dazu gehörten sowohl anamnestische und klinische Parameter, als auch Parameter der spiroergometrischen und echokardiographischen Untersuchung zur Baseline.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Beschreibung und Ziele

Die folgenden Analysen basieren auf den Ergebnissen der EX-DHF Pilotstudie (Edelmann et al., 2011). Sie ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie, die in der präventiven und rehabilitativen Sportmedizin der TU München, der medizinischen Klinik Charité Berlin und der Universität Göttingen im Rahmen des Kompetenznetz Herzinsuffizienz Teilprojekt 7 durchgeführt wurde. Edelman et al. untersuchten die Effekte eines standardisierten Kraft-Ausdauertrainingsprogrammes bei Patienten mit HFpEF (Edelmann et al., 2011). Im Rahmen dessen wurde bereits gezeigt, dass ein kontrolliertes Trainingsprogramm eine effektive Therapiemaßnahme für Patienten mit HFpEF ist. In den Endpunkten peakVO_2 und E/e' medial verbesserte sich die Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant (Edelmann et al., 2011). Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine HFpEF diagnostiziert worden ist. Trotz der gleichen Grunderkrankung und der Eingrenzung durch Ein- und Ausschlusskriterien wiesen die Patienten große individuelle Unterschiede bezüglich ihres Risikoprofils auf. Dabei betrug die Altersdifferenz zwischen dem Jüngsten und dem Ältesten dreißig Jahre. Auch unterschieden sich die Teilnehmer erheblich in anamnestisch und klinisch erhobenen Daten.

In der vorliegenden Arbeit ist der Fokus deshalb auf drei ausgewählte Risikofaktoren für die Entstehung einer HFpEF gerichtet, hinsichtlich der die Patienten in die jeweiligen Subgruppen aufgeteilt wurden und sich im direkten Vergleich gegenüber standen. Jeweils einer Subgruppe mit einem für die HFpEF beschriebenen Risikofaktor stand eine Gruppe ohne diesen Risikofaktor gegenüber.

Das weibliche Geschlecht, das laut der aktuellen Leitlinie zu den Risikofaktoren für die HFpEF zählt (Ponikowski et al., 2016), wurde als erstes Unterscheidungskriterium der Subgruppen gewählt. Die Ergebnisse wurden daher für Männer und Frauen getrennt ausgewertet. Dabei wurde untersucht, ob es zur Baseline des Gesamtkollektivs einen Zusammenhang zwischen Geschlechtsmerkmalen und der Leistungsfähigkeit bzw. der Schwere der HFpEF gab. Danach wurde das Ausmaß

des Trainingseffektes nach dreimonatigem Kraftausdauertraining bei Männern und Frauen innerhalb der Trainingsgruppe ausgewertet. Der Fokus dieser Untersuchungen wurde auf die zwei primären Endpunkte gelegt.

Das zweite Unterscheidungskriterium und gleichzeitig ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung der HFpEF ist das Alter (El Aouar et al., 2013), weshalb eine weitere Subgruppenanalyse nach unterschiedlichen Altersklassen erstellt wurde. Die beiden Endpunkte wurden bei Patienten unter 66 Jahren mit den Ergebnissen älterer Patienten, die mindestens das 67. Lebensjahr erreichten, verglichen. Außerdem wurde zuvor die Frage beantwortet, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Alter und der Leistungsfähigkeit bzw. der Schwere der HFpEF gibt.

Als drittes und letztes Kriterium ist der Diabetes mellitus herangezogen worden, der ebenfalls als Risikofaktor für die HFpEF beschrieben wurde (MacDonald et al., 2008; Mohammed et al., 2012). Auch hier galt es herauszufinden, ob es unterschiedlich große Trainingserfolge zwischen Diabetikern mit HFpEF und den restlichen Teilnehmern des Kollektivs gab, oder ob sich ein direkter Zusammenhang zwischen diesen beiden Entitäten feststellen lässt.

Das körperliche Training ist bisher die einzige Maßnahme, die sowohl die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität des Patienten, als auch die diastolische Funktionseinschränkung bei Patienten mit HFpEF nachweislich verbessert (Edelmann et al., 2011). Inwieweit sich jedoch diese Therapie bei den einzelnen Subgruppen der Männer, Frauen, Patienten unter bzw. über 66 Jahren, Diabetikern und Nicht-Diabetikern auswirkt, wurde nachfolgend untersucht.

3.1.2 Patientenrekrutierung und Studienablauf

Nachdem die Patienten, bei denen der Verdacht einer diastolischen Funktionsstörung bestand, von niedergelassenen Haus- oder Fachärzten, Klinikärzten oder innerhalb der genannten Zentren rekrutiert wurden, erfolgte eine gründliche Eingangsuntersuchung. Gab der Patient nach erfolgter Aufklärung seine schriftliche Einwilligung und trafen Ein- sowie Ausschlusskriterien zu, wurde dieser

zur jeweiligen Studienpopulation zugeordnet. Die Randomisation erfolgte im Verhältnis 2:1 (Trainingsgruppe: Kontrollgruppe).

Die Trainingsgruppe erhielt dabei ein kontrolliertes Kraft- Ausdauertraining über drei Monate, während die Kontrollgruppe ihre üblichen Gewohnheiten gemäß der Richtlinien des "usual care" beibehielt. Zu Studienbeginn erfolgte eine Baselinuntersuchung, nach drei Monaten wurde eine Follow up Untersuchung durchgeführt. Das Trainingsprogramm bestand aus insgesamt 32 Sitzungen und wurde in Kleingruppen abgehalten. Das Belastungsprotokoll wurde individuell angepasst und begann mit einem Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer, das für die ersten vier Wochen eine maximale Ausdauerbelastung von 50% der peakVO₂ vorsah. Danach wurde die Intensität und Dauer kontinuierlich gesteigert. Zusätzlich war ein Krafttrainingsprogramm integriert, bei dem Beinbeuger und Beinpresse, Ruderzug, Bankdrücken, Latissimuszug und Dips vorgesehen waren. Mit einem individuellen Trainingstagebuch wurde nicht nur die Teilnahme überprüft, sondern auch Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen eingetragen.

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Aufnahme in die Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Männer und Frauen mit einem Mindestalter von 45 Jahren
- vorliegende eingeschränkte Belastbarkeit (NYHA II und III)
- mindestens ein Risikofaktor (Bluthochdruck, Diabetes, Rauchen, Adipositas)
- nachweisbare diastolische Funktionsstörung (Schweregrad ≥ 1)
- LVEF $\geq 50\%$.

Unter den Ausschlusskriterien befanden sich folgende Punkte:

→ Begleiterkrankungen, die möglicherweise das Urteilsvermögen und damit die Validität der Einwilligung einschränken könnten. Darunter fielen alle dementiellen Erkrankungen sowie psychische Beeinträchtigungen.

→ eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder des damit verbundenen Krankheitsbildes mit einhergehender Umstellung bisher eingenommener Medikamente. Es durften keine Änderungen im Medikamentenplan innerhalb der letzten zwei Wochen vorliegen.

→ Schwangere, Stillende oder Frauen vor der Menopause ohne hinreichende Kontrazeption

→ eine Einschränkung der Belastbarkeit aus anderen Gründen wurde ausgeschlossen. Dazu gehörten unter anderem orthopädische oder pulmonale Erkrankungen (VC oder FEV¹ < 80% bzw. Belastungsasthma)

→ sonstige organisatorische oder geographische Gründe (Entfernung des Trainingszentrums vom Wohnort, unzureichende Transportmaßnahmen)

→ eine signifikante koronare Herzerkrankung, z.B. sichtbar im positiven Belastungstest, sowie ein Zustand nach Myokardinfarkt, Bypassoperation, unbehandelte Stenosen >50% und/oder eine pAVK höher als Stadium IIa

→ Teilnahme an einer anderen Therapiestudie aktuell oder innerhalb der letzten 30 Tage

3.2 Diagnostische Daten

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zu Beginn der Baselineuntersuchung wurde jeder Teilnehmer ausführlich zu anamnestischen Angaben befragt. Neben soziodemographischen Daten konnte sich der Untersucher hier ein erstes Bild vom Patienten machen, in dem außer Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen auch das Ausmaß aktueller Beschwerden eruiert wurde. Nicht nur allgemeine Symptome, sondern auch charakteristische Leitsymptome einer Herzinsuffizienz wurden erfragt. Dabei fand die Einteilung in NYHA- Klassen statt. Außerdem wurde nach zurückliegenden Krankenhausbesuchen, Haus- oder Facharztkontakten und weiteren Diagnosen gefragt.

Jedem Patient wurde darüber hinaus ein 10-seitiger Fragebogen ausgehändigt, indem er Angaben über psychosoziale Daten machen konnte. Bei Bedarf oder offenen Fragen stand dabei jederzeit die Hilfe der Untersucher zur Verfügung. Es handelte sich um den Fragebogen der "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)" und dem SF36, dem "Patient Health Questionnaire Depression (PHQ-D)".

Bei der körperlichen Untersuchung erfolgte zunächst eine venöse Blutentnahme mit anschließender Laboruntersuchung. Neben dem Blutbild wurden auch Elektrolyte, das HBA1c, Schilddrüsen-, Leber- und Nierenfunktion, Cholesterinwerte, Harnsäure und das NT-proBNP auf Auffälligkeiten untersucht. Das gesamte Spektrum aller Parameter ist der Veröffentlichung von Edelmann et al. zu entnehmen (Edelmann et al., 2011)

Daraufhin wurde die Auskultation des Herzens und der Lunge vorgenommen, sowie eine körperliche Untersuchung des Abdomens. Außerdem wurden anthropologische Daten wie Körpergewicht, Körpergröße, Taillen- Hüftumfang und der Blutdruck ermittelt.

Anschließend wurde ein 12-Kanal-EKG angelegt und ausgewertet. Die Durchführung der Echokardiographie, der Spiroergometrie und des 6-Minuten Gehtestes wird in nachfolgenden Abschnitten ausführlich beschrieben.

3.2.2 Echokardiographie

Um das Herz in seiner Funktionsweise beurteilen zu können wurde zu Beginn der Studienphase und nach drei Monaten eine Echokardiographie durchgeführt. Die Untersuchung stützte sich auf die Richtlinien der "American Society of Echokardiography" und des ESC. Zuvor wurden Patienten, die eine Ejektionsfraktion unter 50% aufwiesen (nach Simpson biplan) oder hämodynamisch relevante Vitien aufwiesen, von der Studie ausgeschlossen.

Zur Beurteilung der diastolischen Funktion dienten neben dem linksatrialen Volumenindex und dem enddiastolischen linksventrikulären Volumen noch folgende Parameter:

→ E/A:

Es kennzeichnet das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe. Erfasst wird dies mittels PW-Doppler im Vierkammerblick über dem Mitralsegel.

→ S/D:

Es spiegelt das Verhältnis des maximal systolischen zum maximal diastolischen pulmonalvenösen Flusses wieder.

→ E/e' medial:

Dies ist das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler.

→ E/A Valsalva:

Dies kennzeichnet das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalvamanövers.

→ IVRT:

Dies kennzeichnet die isovolumetrische Relaxationszeit zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung.

Die Messung der Parameter diene zur Einteilung in vier Schweregrade und ist Abbildung 2 zu entnehmen. Ein normales Füllungsmuster und damit der Schweregrad 0 definiert sich durch ein E/A Verhältnis ≥ 1 und zwei der folgenden drei Kriterien: ein S/D Verhältnis ≥ 1 , ein E/e´medial < 10 oder/und ein E/A Valsalva ≥ 1 .

Eine verzögerte Relaxation und damit der Schweregrad I ist durch ein E/A Verhältnis < 1 gekennzeichnet. Bei der Pseudonormalisierung bzw. dem Schweregrad II ist das E/A Verhältnis ≥ 1 und < 2 und es liegen zwei der drei folgenden Kriterien vor: das S/D Verhältnis < 1 , E/e´medial ≥ 10 und/oder E/A Valsalva < 1 .

Während Schweregrad III das reversible restriktive Füllungsmuster darstellt, erreicht man bei einem irreversiblen Zustand den Schweregrad IV. Dabei ist das E/A Verhältnis ≥ 2 und eins der beiden folgenden Kriterien ist erfüllt: S/D < 1 oder/und E/e´medial ≥ 15 . Das Verhältnis E/A im Valsalva-Versuch differenziert dabei über Schweregrad III bzw. IV. Ein Verhältnis ≥ 1 entspricht dabei Stadium IV, ist es < 1 , Stadium III.

Nach Eberl et al.,
Herz 2002; 27:99-106

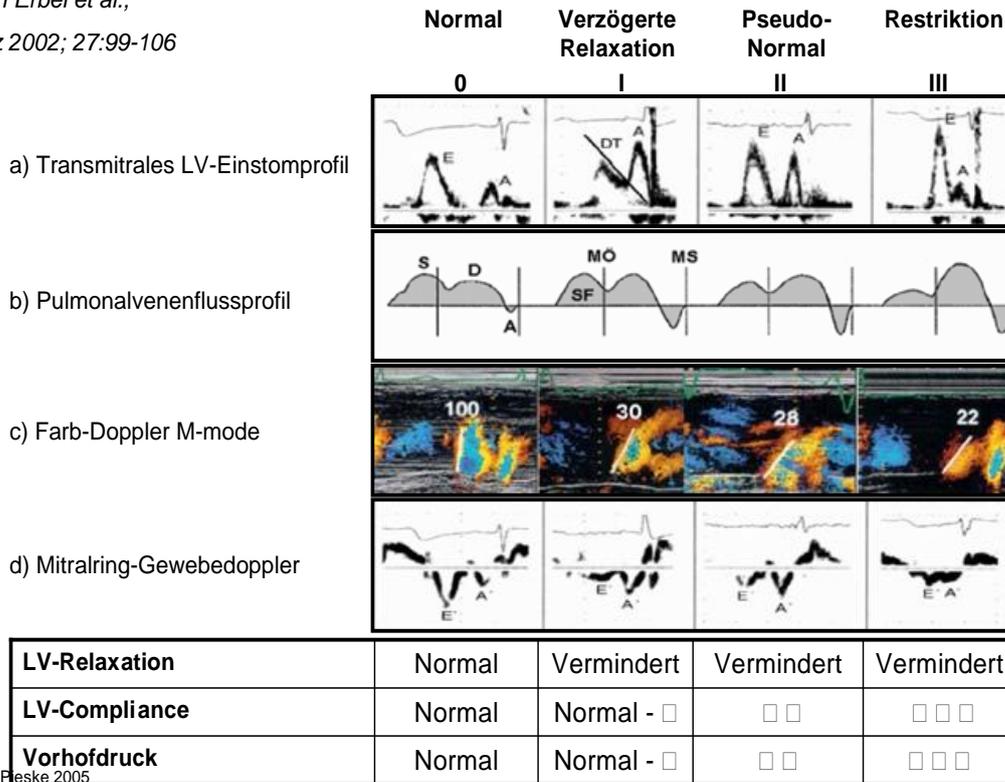


Abbildung 2: Echokardiographische Einteilung der diastolischen Dysfunktion nach Eberl et al., (Eberl et. Al, 2002)

Zur diagnostischen Erfassung einer diastolischen Funktionsstörung dient die echokardiographische Beurteilung des Mitralflussprofils. Die frühdiastolische Füllungsphase des linken Ventrikels wird durch die Mitraleinstromflussgeschwindigkeit E gemessen, während der atriale Einstrom A für die spätdiastolische Füllung steht. Bei gesunden Erwachsenen hat das Verhältnis von E/A einen Wert über 1. Bei einer Relaxationsstörung kommt es durch einen verlangsamten Einstrom durch die Mitralklappe zu einem Rückstau in den linken Vorhof und damit zu einer kompensatorischen atrialen Kontraktion. Zunächst nimmt das Verhältnis von E/A ab und sinkt auf Werte unter eins. Ist die diastolische Funktionseinschränkung jedoch soweit eingeschränkt, dass die hohen ventrikulären Drücke durch ein hohes atriales Druckniveau ausgeglichen werden, kommt es zu dem Bild der Pseudonormalisierung und das E/A Verhältnis scheint im Normbereich zu liegen. Zwar ist dies durch den Valsalva-Versuch, der die atriale Füllung behindert, zu demaskieren, jedoch eignet sich diese Messung weniger gut für die Beurteilung der diastolischen Funktion (Tan et al., 2009). Für E´medial - die

Erfassung der Mitralingeschwindigkeit zum Zeitpunkt der frühdiastolischen Ventrikelfüllung wird deshalb die Gewebedopplerechokardiographie angewandt.

3.2.3 Spiroergometrie

Zur Beurteilung der maximalen Leistungsfähigkeit und der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung war die Untersuchung auf dem Spiroergometer vorgesehen. Waren etwaige Rhythmusstörungen oder andere Kontraindikationen ausgeschlossen und war der Patient in ausreichend psychischer und physischer Verfassung, konnte der Belastungstest mit dem Fahrradergometer der Firma ZAN begonnen werden.

Bevor der Patient auf dem Fahrradergometer Platz nahm, wurde jedes Gerät auf Umgebungsbedingungen kalibriert und das aktuelle Körpergewicht sowie die Körpergröße eingetragen. Vor Beginn der Belastung wurde außerdem die richtige Sattel- und Lenkradposition eingenommen und der Patient über den Ablauf aufgeklärt. Danach wurde ein EKG angelegt, das der kontinuierlichen Monitorüberwachung diene. Nachdem die richtige Maskengröße angepasst wurde und eine erste Lungenfunktionstestung durchgeführt wurde, begann eine vierminütige Ruhephase. Diese Zeit wurde genutzt, um eine erste Blutdruckmessung durchzuführen und den Patienten über die vorliegende Borgskala aufzuklären. Diese Skala mit den Zahlen von 6 – 20 diene der Selbsteinschätzung und ermittelte das subjektive Empfinden der Belastungsintensität während der jeweiligen Wattstufe. Nach vier Minuten war der Patient aufgefordert bei 20 Watt mit einer Umdrehungszahl zwischen 55 und 65 zu treten und dabei möglichst nicht zu sprechen, um keine Artefakte in den Spiroergometriemessungen zu erzeugen.

Alle zwei Minuten erfolgte eine Erhöhung der Belastungsstufe um 20 Watt. Bei gleichbleibender Umdrehungszahl sollten die Patienten bis zur Ausbelastung fahren. Objektiv war der Patient bei einem respiratorischen Quotient (RQ) von 1,05 ausbelastet. Vor, während und nach der Belastung wurden neben der oben genannten Blutdruck- und Herzfrequenzmessung noch folgende spiroergometrische Parameter erfasst:

→ VE:

Es bezeichnet das Atemminutenvolumen und entsteht aus dem Produkt der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (AZV).

→ peakVO₂:

Damit wird die mittlere maximale Sauerstoffaufnahme in den letzten 30 Sekunden der Belastung bezeichnet. Die peakVO₂ wird in ml/min/kg angegeben und setzt sich aus dem Herzminutenvolumen (HMV) und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz zusammen.

→ RQ:

Der respiratorische Quotient, der sich aus dem Verhältnis der Kohlendioxidabgabe (VCO₂) geteilt durch die Sauerstoffaufnahme (VO₂) zusammensetzt, gibt Aufschluss über die metabolische Stoffwechsellage des Patienten und zeigt bei einem Wert von 1,05 die Ausbelastung an.

3.2.4 6-min-Gehtest

Um neben der maximalen Belastungsfähigkeit des herzkranken Patienten auch die submaximale Leistungsfähigkeit einschätzen zu können, wurde ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Auf dem Laufband oder einer ebenen Strecke wurden die Patienten dazu aufgefordert, sechs Minuten lang auf und ab zu gehen. Es war nicht erlaubt, zu joggen oder zu rennen, jedoch durften kleine Pausen eingelegt werden, in der die Zeit nicht gestoppt wurde. Am Ende wurde die zurückgelegte Wegstrecke notiert. Musste der Patient schon vorzeitig abbrechen, wurde die bis dahin erreichte Meteranzahl notiert.

3.3 Statistische Auswertung

Die Analyse der vorliegenden Ergebnisse wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS 23.0 berechnet. Alle Angaben liegen in den nachfolgenden Tabellen als Mittelwert und Standardabweichung (MW \pm SD) vor. Für Veränderungen innerhalb der jeweiligen Subgruppen im Verlauf der Baseline bis zum Follow up wurde ein T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Für Vergleiche zwischen den jeweiligen Subgruppen wurde dagegen ein T-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Korrelationen zwischen den einzelnen Patientencharakteristika und der Leistungsfähigkeit bzw. der Schwere der HFpEF wurden durch den Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Das Signifikanzniveau war auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Das ZKS Leipzig gewährleistete dabei die Sicherung der Datenqualität und führte die finale Biometrie durch.

3.4 Ethik

Genehmigt wurde diese Studie durch die Ethikkommission der Universität Göttingen. Es war eine ausführliche Aufklärung und schriftliche Einverständnis des Patienten notwendig. Ein Abbruch war jederzeit und ohne Angaben von Gründen möglich.

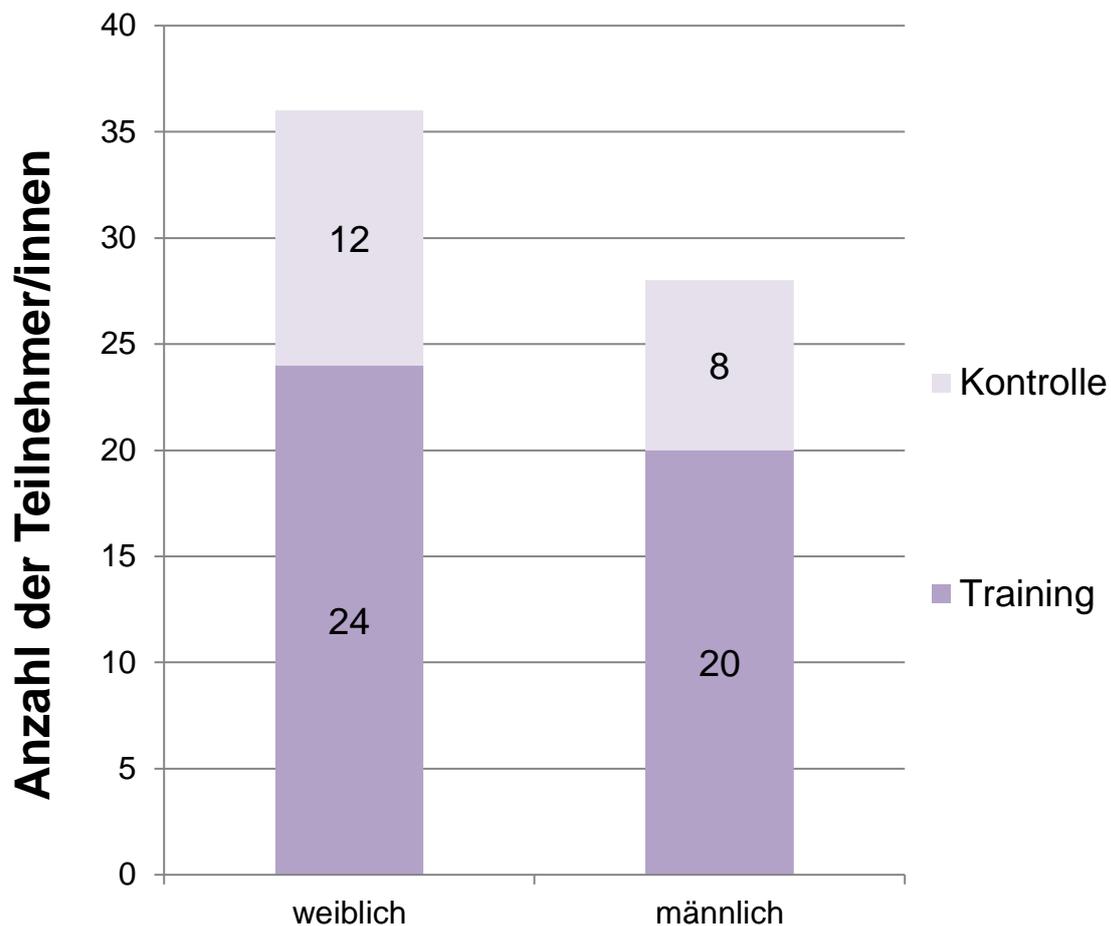
4 Ergebnisse

4.1 Analyse des Patientenkollektivs anhand von Geschlechtsmerkmalen

4.1.1 Daten der Baseline im Gesamtkollektiv

4.1.1.1 Übersicht

Das Gesamtkollektiv der EX-DHF – Pilotstudie bestand aus insgesamt 64 Teilnehmern und Teilnehmerinnen, von denen 44 Patienten der Trainingsgruppe und 20 Patienten der Kontrollgruppe zugewiesen wurden. Von 28 Männern waren 20 in der Trainingsgruppe (71,4%) und 8 (28,6%) in der Kontrollgruppe. Im Gesamtkollektiv befanden sich 36 Frauen, wovon 24 (66,7%) Teilnehmerinnen der Trainingsgruppe und 12 (33,3%) der Kontrollgruppe angehörten. Eine Übersicht zeigt Abbildung 3.



Gesamtkollektiv

Abbildung 3: Anzahl der männlichen und weiblichen Teilnehmer/innen

Die ursprüngliche Einteilung in Trainings- und Kontrollgruppe wird jedoch in nachfolgenden Abschnitten verlassen. Das Gesamtkollektiv wurde in dieser Arbeit in zwei Subgruppen aufgeteilt, dessen Unterscheidungskriterium das Geschlecht ist. Der Anteil an weiblichen Personen im Gesamtkollektiv bestand aus 36 Frauen und lag damit bei 56,25%. Dies wird in Abbildung 4 veranschaulicht.

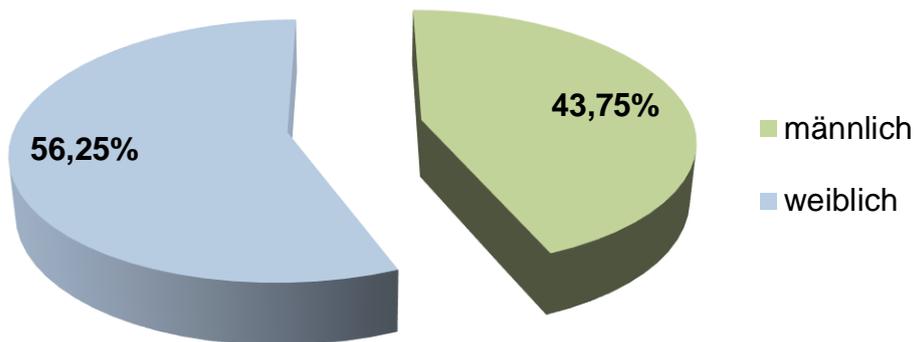


Abbildung 4: prozentualer Anteil der Frauen und Männer im Gesamtkollektiv

4.1.1.2 Anamnestische und klinische Daten

Das Durchschnittsalter von 64 Jahren bei den Männern unterschied sich nur geringfügig von dem der weiblichen Teilnehmerinnen, das bei durchschnittlichen 65 Jahren lag. Sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen befanden sich über 80% der Patienten in NYHA Klasse II. Das führende Symptom bei beiden Geschlechtern war mit Abstand die Belastungsdyspnoe. Mit rund 61% gaben Patienten beider Geschlechter die Nykturie als zweithäufigstes Symptom an, dicht gefolgt von der Müdigkeit bzw. Leistungsschwäche, über die rund jeder zweite aus dem Gesamtkollektiv klagte. Ödeme (47% vs. 25%), paroxysmal nächtliche Dyspnoe (19% vs. 4%) und nächtlicher Husten (14% vs. 11%) wurden häufiger in der weiblichen Personengruppe verzeichnet, dagegen gaben die Männer häufiger die Orthopnoe (21% vs. 17%) an. Diese Angaben sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Übersicht der angegebenen Symptome zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Weiblich (N=36)	Männlich (N=28)	Differenz der Gruppen p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 6,7	64 ± 7,8	0,97
Trainingsgruppe	24(66,7%)	20(71,4%)	
Kontrollgruppe	12(33,3%)	8(28,6%)	0,79
NYHA II	31(86,1%)	23(82,1%)	0,74
NYHA III	5(13,9%)	5(17,9%)	0,74
Ruhedyspnoe	1(2,8%)	1(3,6%)	1,00
Belastungsdyspnoe	34(94,4%)	24(85,7%)	0,39
Ödeme	17(47,2%)	7(25,0%)	0,08
Orthopnoe	6(16,7%)	6(21,4%)	0,75
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	7(19,4%)	1(3,6%)	0,07
Nächtlicher Husten	5(13,9%)	3(10,7%)	1,00
Müdigkeit/Leistungsschwäche	19(52,8%)	14(50,0%)	1,00
Nykturie	22(61,1%)	17(60,7%)	1,00

Tabelle 2: Symptome bei Frauen und Männern

Bei den Mittelwerten für die Körpergröße, dem Gewicht und der waist-to-hip-ratio gab es signifikante Gruppenunterschiede zwischen Männern und Frauen. Die Männer sind im Schnitt 178 cm groß und wogen - bei einem mittleren Taillenumfang von 101 cm und einem mittleren Hüftumfang von 102 cm - durchschnittlich 96 kg. Das entspricht einem BMI von 30 kg/m² und einer waist-to-hip-ratio von 0,99. Die Frauen lagen dagegen mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 162 cm und einem Durchschnittsgewicht von 83 kg bei einem BMI von 31 kg/m², sowie einer waist-to-hip-ratio von 0,89. Hierbei war der Mittelwert für den Taillenumfang 97 cm und für den Hüftumfang 110 cm. Während die mittlere Ruheherzfrequenz der Frauen bei 69 Schlägen/min etwas über dem durchschnittlichen Herzfrequenzniveau der Männer (63/min) lag, verzeichneten die Männer einen durchschnittlich höheren systolischen Blutdruckwert mit 152 mmHg als die Frauen (148 mmHg). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Beim diastolischen Wert lagen die Frauen mit durchschnittlichen 86 mmHg um 2 mmHg höher als der mittlere Wert der Männer. Eine Übersicht ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Übersicht der körperlichen Untersuchung zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Frauen (N=36)	Männer (N=28)	Differenz der Gruppen p-Wert
Körpergröße (cm)	162 ± 6,1	178 ± 6,2	<0,001**
Gewicht (kg)	83 ± 17,1	96 ± 17,3	0,003*
BMI (kg/m ²)	31 ± 5,9	30 ± 4,6	0,40
RR _{syst} (mmHg)	148 ± 22,1	152 ± 20,1	0,43
RR _{diast} (mmHg)	86 ± 12,0	84 ± 11,0	0,49
HF(/min)	69 ± 12,0	63 ± 10,0	0,04*
Taillenumfang (cm)	97 ± 13,0	101 ± 13,0	0,23
Hüftumfang (cm)	110 ± 12,0	102 ± 12,0	0,01*
waist-to-hip-ratio	0,89 ± 0,07	0,99 ± 0,04	<0,001**

Tabelle 3: körperliche Untersuchung bei Frauen und Männern, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant, ** auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Medikamenteneinnahme beider Geschlechter. Das am häufigsten vertretene Medikament bei den Männern war der β -Blocker mit 64%, gefolgt von Calciumantagonisten (37%) und ASS (37%). Bei den Frauen wurde der ACE-Hemmer am häufigsten eingenommen (44%), gefolgt von Betablockern und Thiaziden (39% und 36%). Weitere Medikamente und deren Einnahmehäufigkeiten sind der nachfolgenden Tabelle 4 zu entnehmen.

Übersicht der Medikamenteneinnahme

Gesamtkollektiv (N=64)	Frauen (N=36)	Männer (N=28)	Differenz der Gruppen p-Wert
ACE-Hemmer	16 (44,4%)	9 (32,1%)	0,31
AT1-Antagonisten	8 (22,2%)	9 (32,1%)	0,57
β-Blocker	14 (38,9%)	18 (64,3%)	0,08
Thiazide	13 (36,1%)	9 (32,1%)	0,79
Schleifendiuretika	4 (11,1%)	3 (10,7%)	1,00
Aldosteronantagonisten	1 (2,8%)	1 (3,6%)	1,00
Ca-Antagonisten	6 (16,7%)	10 (36,7%)	0,15
Antiarrhythmika	2 (5,6%)	1 (3,6%)	1,00
Statine	8 (22,2%)	9 (32,1%)	0,57
ASS	6 (16,7%)	10 (36,7%)	0,15
Vit.K-Antagonisten	2 (5,6%)	1 (3,6%)	1,00
Insulin.	1 (2,8%)	0 (0%)	1,00
Orale Antidiabetika	5 (13,9%)	1 (3,6%)	0,21
Allopurinol	1 (2,8%)	5 (17,9%)	0,08
Antidepressiva	3 (8,3%)	3 (10,7%)	1,00
Schlaf-/Beruhigungsmittel	1 (2,8%)	0 (0%)	1,00

Tabelle 4: Medikamenteneinnahme bei Frauen und Männern

Mit 82% bei den Männern und 89% bei den Frauen war die Hypertonie in diesem Patientenkollektiv der führende Risikofaktor. Auch hier waren keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen beiden Geschlechtern zu verzeichnen. Jedoch war der zweithäufigste Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei diesen Patienten für Männer und Frauen unterschiedlich. Während die Männer einen höheren Anteil mit nahezu 80% an Rauchern bzw. Ex-Rauchern hatte, waren über die Hälfte aller Frauen (52,8%) von einer Hyperlipidämie betroffen. Auch das Auftreten eines Myokardinfarktes in der Familie vor dem 60. Lebensjahr trat in dieser Gruppe bei über 11 Patientinnen auf (30,6%), während die männlichen Betroffenen hier einen Anteil von 14,3% aufwiesen. Der Anteil der Diabetiker betrug bei den Frauen 16,7 % und war damit häufiger vertreten als bei den Männern, unter denen sich insgesamt drei Diabetiker bzw. 10,7 % befanden.

Übersicht der Risikofaktoren

Gesamtkollektiv (N=64)	Frauen (N=36)	Männer (N=28)	Differenz der Gruppen p-Wert
Hypertonie	32 (88,9%)	23 (82,1%)	0,49
Hyperlipidämie	19 (52,8%)	11 (39,3%)	0,32
MI in Familie <60J	11 (30,6%)	4 (14,3%)	0,15
Raucher und Ex-Raucher	14 (38,9%)	22 (78,6%)	0,002*
Diabetes mellitus	6 (16,7%)	3 (10,7%)	0,72

Tabelle 5: Risikofaktoren bei Frauen und Männern, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant

4.1.1.3 Echokardiographische Daten

In der Echokardiographie wurden unter anderem folgende Werte bestimmt: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF in %), e' medial (cm/s) und E/e' medial. Tabelle 6 zeigt die Werte der Baseline für Frauen und Männer. Die LVEF betrug bei den Frauen durchschnittlich 68% und unterschied sich nur zu einem geringen Teil von dem Mittelwert der Männer, der bei 66% lag. Die E- bzw. A-Welle und die IVRT wiesen geringe, nicht signifikante Gruppendifferenzen auf. Während sich das e' medial zwischen Männern und Frauen weniger deutlich unterschied (5,5 cm/s vs. 5,6 cm/s), erwies sich eine weitaus deutlichere Differenz beim E/e' medial (13,4 bei den Frauen und 12,4 bei den Männern). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Übersicht der echokardiographischen Parameter zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Frauen (N=36)	Männer (N=28)	Differenz der Gruppen p-Wert
LVEF (%)	68,3 ± 6,8	66,0 ± 6,8	0,187
e´medial (cm/s)	5,6 ± 1,4	5,5 ± 1,3	0,849
E/e´medial (ratio)	13,4 ± 3,3	12,4 ± 4,1	0,308
E-Welle	73,1 ± 18,6	67,5 ± 20,2	0,253
A-Welle	80,5 ± 18,4	78,5 ± 15,0	0,643
IVRT	86,4 ± 24,0	90,3 ± 23,8	0,513

Tabelle 6: Echokardiographie Baseline Frauen und Männer

4.1.1.4 Spiroergometrische Daten

Neben spiroergometrischen Daten der Baseline wie der peakVO₂ (ml/min/kg), der maximalen Wattzahl, der minimalen und maximalen Blutdruck- und Herzfrequenzraten wurde auch die maximale Gehstrecke in Metern ermittelt. Ein signifikanter Unterschied bestand im peakVO₂, bei dem die Männer mit durchschnittlichen 19,1 ml/min/kg deutlich höher lagen als die Frauen (13,9 ml/min/kg). Ebenfalls signifikant unterschied sich die maximale Wattzahl zwischen den beiden Geschlechtern. Die männlichen Teilnehmer erreichten einen mittleren Wert von 147,1 Watt, der im Schnitt um fast 50 Watt höher war als der Durchschnittswert bei den Frauen (90 Watt). Sowohl die Herzfrequenz- als auch die Blutdruckwerte in Ruhe und Belastung unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nur geringfügig. Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand bei der Gehstrecke. Während die Männer eine Distanz von durchschnittlichen 591,3 m liefen, erreichten die Frauen durchschnittlich bei 506,9 Meter. Die genauen Angaben sind der untenstehenden Tabelle 7 zu entnehmen.

Übersicht der spiroergometrischen Daten zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Frauen (N=38)	Männer (N=28)	Differenz der Gruppen p-Wert
peakVO ₂ (ml/min/kg)	13,9 ± 3,3	19,1 ± 4,8	<0,001**
Wattzahl _{max}	90,0 ± 17,6	147,1 ± 28,4	<0,001**
HF (/min)			
Ruhe	74,6 ± 13,7	70,8 ± 13,4	0,277
maximal	127,7 ± 22,1	126,0 ± 18,3	0,743
RR _{syst} (mmHg)			
Ruhe	129,7 ± 21,8	132,0 ± 23,6	0,690
maximal	184,3 ± 32,0	194,3 ± 23,0	0,168
RR _{diast} (mmHg)			
Ruhe	78,9 ± 12,3	80,0 ± 13,8	0,796
maximal	90,2 ± 18,0	94,4 ± 18,8	0,367
6-MWD (m)	506,9 ± 64,0	591,3 ± 89,1	<0,001**

Tabelle 7: Spiroergometrie Baseline Frauen und Männer, ** auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant

4.1.2 Ergebnisse der Trainingsgruppe im Follow up

Im folgenden Abschnitt dieser Arbeit liegt der Fokus auf den Ergebnissen der Trainingsgruppe (N=44). Wie in Punkt 3.1.1 ersichtlich, bestand die Trainingsgruppe aus 24 Frauen und 20 Männern. Primäre Endpunkte im Follow up waren die peakVO₂ in ml/min/kg, mit der das Maß der Leistungsfähigkeit repräsentiert wurde, sowie dem Verhältnis E/e' medial, das als echokardiographischer Parameter zur Einschätzung der diastolischen Dysfunktion diente.

Tabelle 8 gibt Auskunft über die Werte in der Baseline und nach dreimonatigem Kraftausdauertraining. Auch in diesem Kollektiv wurde zwischen Männern und Frauen differenziert.

Übersicht der Endpunkte innerhalb der Trainingsgruppe

Trainingsgruppe (N=44)	Frauen	Männer	Differenz der Gruppen p-Wert
<u>E/ e´medial</u>			
Anzahl	24	20	
Baseline	13,6 ± 2,8	11,7 ± 3,5	0,061
Follow Up	11,6 ± 2,0	9,1 ± 2,3	<0,001**
$\Delta E/e´medial$	-1,9 ± 2,4	-2,6 ± 2,6	
p-Wert	<0,001**	<0,001**	0,405
<u>peakVO₂</u>			
Anzahl	22	20	
Baseline	13,9 ± 3,7	18,6 ± 5,1	0,001**
Follow Up	15,4 ± 3,3	22,4 ± 5,1	<0,001**
$\Delta peakVO_2$	1,7 ± 2,0	3,8 ± 3,0	
p-Wert	<0,001**	<0,001**	0,008*

Tabelle 8: Endpunkte Frauen und Männer, * auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant, **auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant

Bei Betrachtung des echokardiographischen Parameters E/e´medial zur Baseline fällt auf, dass der Mittelwert der Frauen bei 13,6 lag und damit um 1,9 Einheiten höher war als bei den Männern (11,7). Nach drei Monaten Training verbesserten sich beide Subgruppen hinsichtlich dieses Parameters signifikant. Während sich die männlichen Teilnehmer um 2,6 Einheiten verbesserten und damit einen Mittelwert von 9,1 erreichten, sind es bei den Frauen 1,9 Einheiten und damit ein E/e´medial Verhältnis von durchschnittlichen 11,6. Damit lag der Mittelwert für E/e´medial bei den Frauen nach 3 Monaten im Mittel um 2,5 höher als bei den Männern. Das Verbesserungspotential der Männer war beim E/e´medial damit um 0,6 höher als bei den Frauen. Der p- Wert für die Differenz beider Gruppen liegt bei 0,405 und ist damit nicht signifikant.

Eine graphische Darstellung der Änderung dieses Parameters nach drei Monaten ist Abbildung Nr. 5 zu entnehmen.

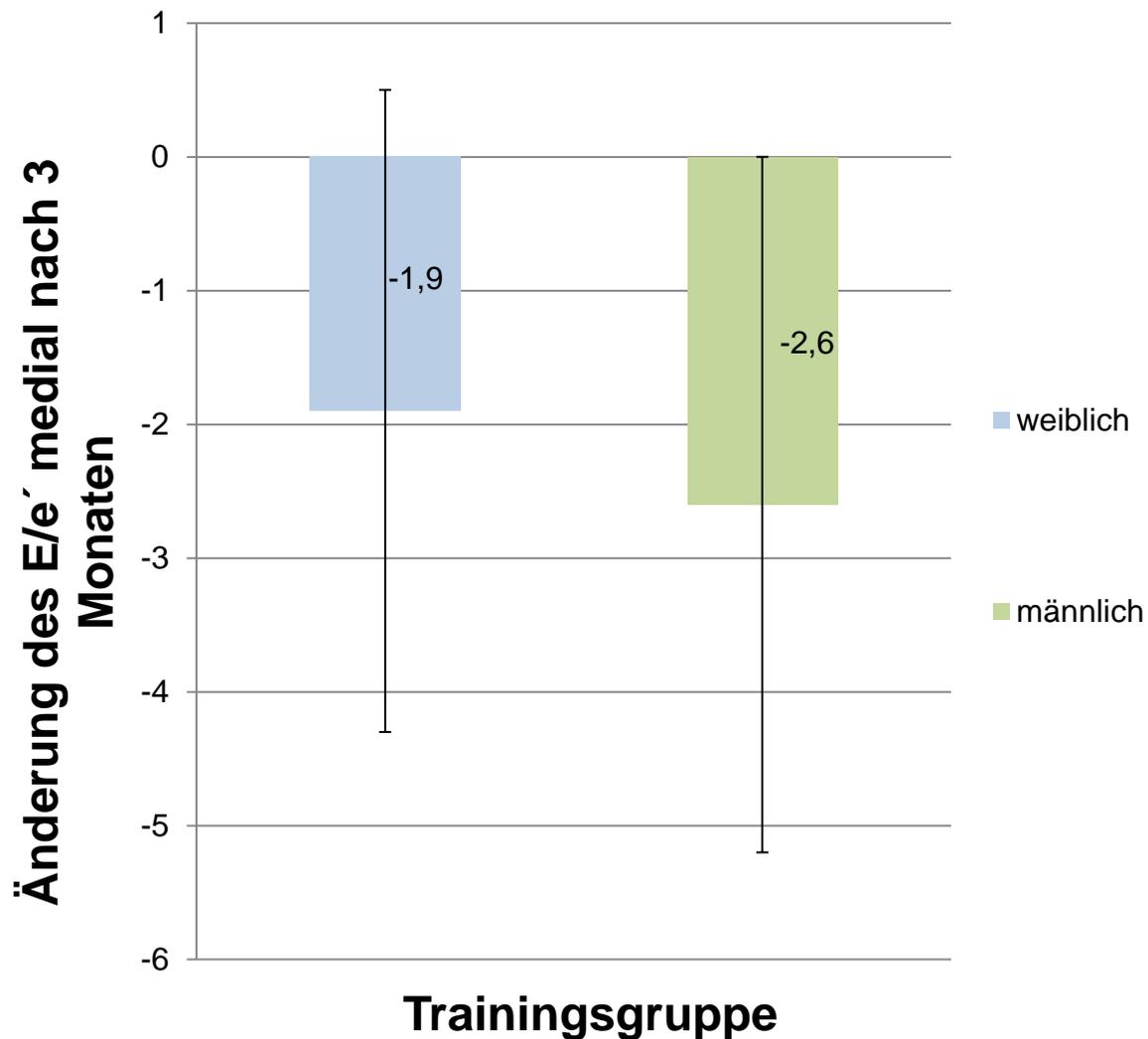


Abbildung 5: E/e' medial bei Frauen und Männern im Follow up

Ähnliche Tendenzen zeigt die Betrachtung der Mittelwerte für peakVO₂, die ebenfalls aus Tabelle Nr. 8 zu entnehmen sind. Zur Baseline ist eine durchschnittliche Differenz zwischen Männern und Frauen von 4,9 ml/min/kg zu verzeichnen. Während die Frauen einen Wert von 13,9 ml/min/kg zur Baseline aufwiesen, wurde bei den Männern ein durchschnittlicher Wert von 18,6 ml/min/kg erfasst. Das Ergebnis nach drei Monaten verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant. Während bei den Frauen ein Durchschnittswert von 15,4 ml/min/kg ermittelt wurde, ist dieser bei den Männern um ganze 3,8 ml/min/kg gestiegen und lag damit bei durchschnittlichen 22,4 ml/min/kg. Nach drei Monaten Training resultierte folglich ein Gruppenunterschied zwischen Männern und Frauen von 6,0 ml/min/kg zugunsten der

Männer. Der p-Wert lag hier bei 0,008 und ist damit signifikant. Eine bildliche Darstellung bietet Abbildung 6.

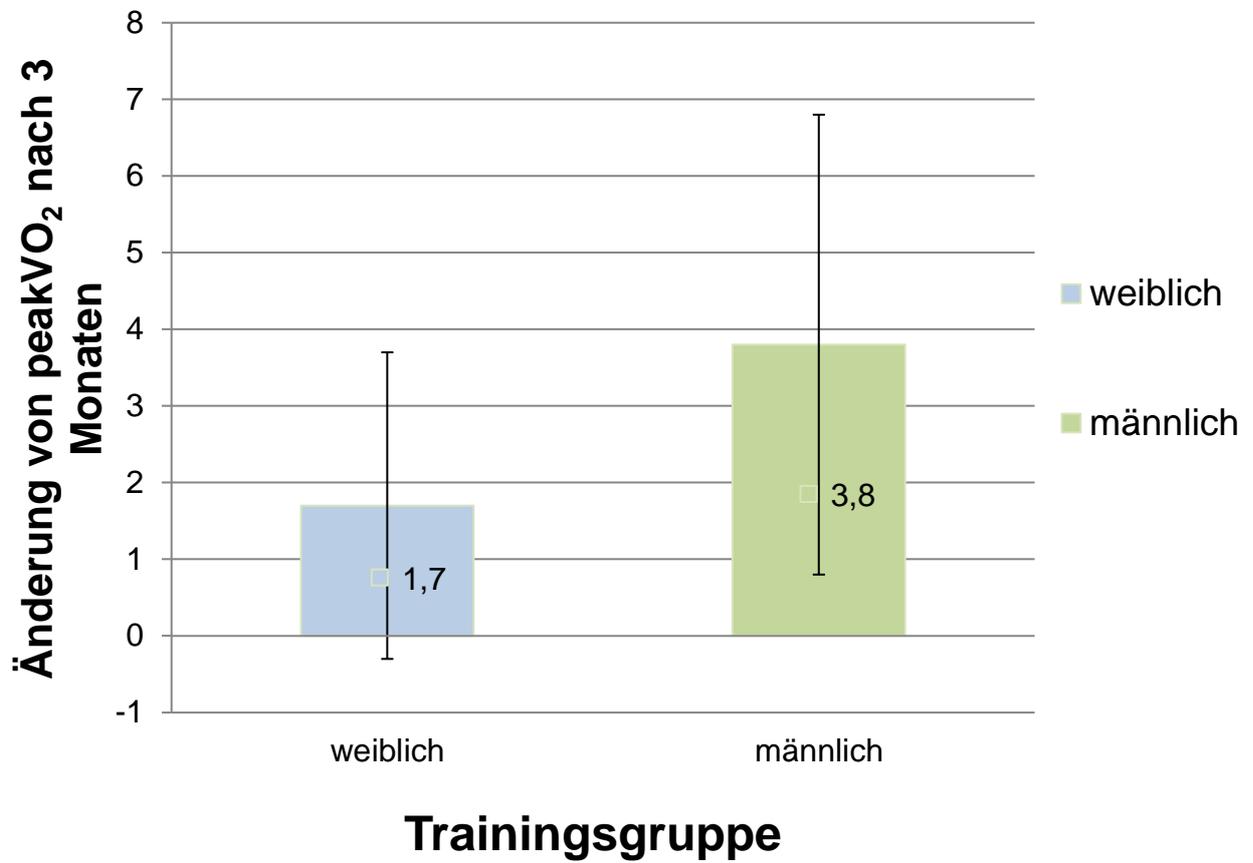


Abbildung 6: peakVO₂ der Frauen und Männer im Follow up

4.2 Analyse des Patientenkollektivs anhand des Alters

4.2.1 Daten der Baseline im Gesamtkollektiv

4.2.1.1 Übersicht

Auch im zweiten Ergebnisabschnitt wird zunächst das Gesamtkollektiv (N=64) zur Baseline betrachtet. Der Altersdurchschnitt betrug hier 65 ± 7 Jahre. In den Einschlusskriterien wurde ein Mindestalter von 45 Jahren festgelegt, wobei die Altersspanne der teilnehmenden Patienten zwischen 47 und 77 Jahren lag. Eine Übersicht der Häufigkeitsverteilung in den jeweiligen Altersklassen ist Abbildung 7 zu entnehmen.

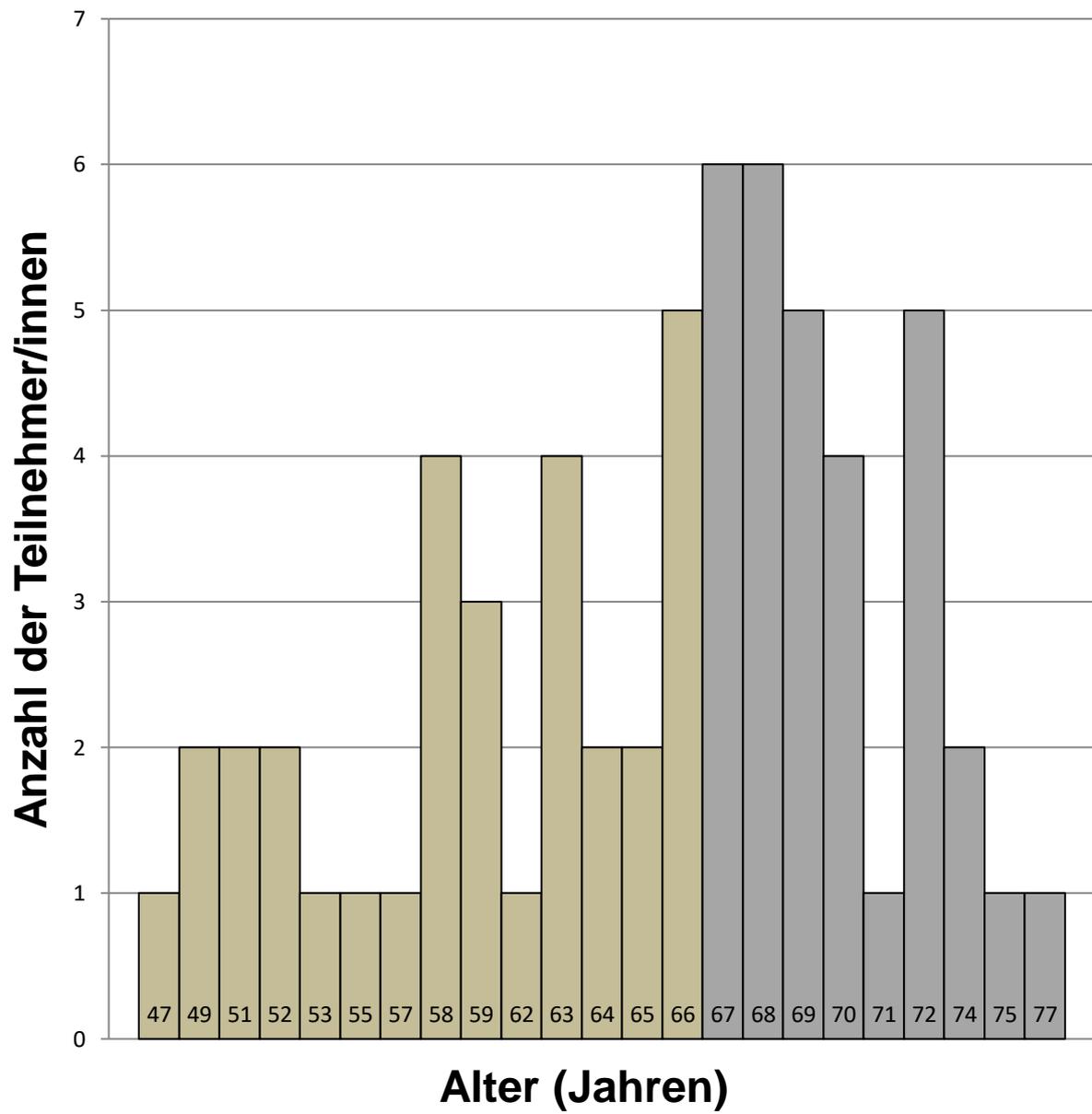


Abbildung 7: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

4.2.1.2 Anamnestische und klinische Daten

Um Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Teilnehmern bei Patienten mit HFpEF feststellen zu können, wurde das gesamte Kollektiv in zwei Alterskategorien aufgeteilt. Der Median von 66 Jahren stellte hierbei den Trennwert dar. Die erste Gruppe bestand aus 33 Teilnehmern im Alter von 47 bis einschließlich 66 Jahren mit einem mittleren Altersdurchschnitt von 59 Jahren. Die zweite Subgruppe aus insgesamt 31 Patienten, die mindestens das 67. Lebensjahr erreichten, lag im Mittel bei 70 Jahren. Damit ist eine durchschnittliche Gruppendifferenz von 11 Jahren vorhanden.

In beiden Altersgruppen befanden sich mehr als 50 Prozent an weiblichen Teilnehmerinnen. Das führende Symptom in beiden Subgruppen war die Belastungsdyspnoe. NYHA-Klasse II war dabei in beiden Gruppen mit über 80% vertreten. Die Gruppenunterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die Nykturie war bei Patienten über 66 prozentual etwas häufiger vertreten (68%). Dennoch ist auffällig, dass viele der angegebenen Symptome aus Tabelle 9 prozentual häufiger bei der jüngeren Patientengruppe vorzufinden war.

Übersicht der angegebenen Symptome zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Alter ≤ 66 (N=33)	Alter > 66 (N=31)	Differenz der Gruppen p-Wert
Trainingsgruppe	21 (63,6%)	23 (74, 2%)	0,43
Altersdurchschnitt	59,4 ± 6,0	70,0 ± 2,8	<0,001**
weiblich	20 (60,0%)	16 (51,6%)	0,61
NYHA II	27 (81,8%)	27 (87,1%)	0,73
NYHA III	6 (18,2%)	4 (12,9%)	0,73
Ruhedyspnoe	0 (0%)	2 (6,4%)	0,23
Belastungsdyspnoe	31 (93,9%)	27 (87,1%)	0,42
Ödeme	14 (42,4%)	10 (32,3%)	0,45
Orthopnoe	8 (24,2%)	4 (12,9%)	0,34
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	8 (24,2%)	0 (0%)	0,005*
Nächtlicher Husten	5 (15,2%)	3 (9,7%)	0,71
Müdigkeit/Leistungsschwäche	20 (60,0%)	13 (41,9%)	0,21
Nykturie	18 (54,5%)	21 (67,7%)	0,32

Tabelle 9: Symptome der Altersklassen, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant, **auf dem Niveau von 0,001(2-seitig) signifikant

Bei der körperlichen Untersuchung fiel auf, dass die älteren Teilnehmer durchschnittlich etwas kleiner (167,0 cm vs. 171,4 cm) und leichter waren (81,5 kg vs. 95,7 kg). Das spiegelt sich auch in den Maßen für Taillen- (95,7 cm vs. 101,6 cm) und Hüftumfang (103,8 cm vs. 109,5 cm) sowie dem BMI (29,1 vs. 32,6) wider. Bei den mittleren Blutdruckwerten sowie den durchschnittlichen Herzfrequenzraten zeichneten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen beiden Gruppen ab.

Übersicht der körperlichen Untersuchung zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Alter ≤ 66 (N=33)	Alter > 66 (N=31)	Differenz der Gruppen p-Wert
Körpergröße (cm)	171,4 ± 10,1	167,0 ± 9,5	0,081
Gewicht (Kg)	95,7 ± 19,0	81,5 ± 14,4	0,001**
BMI (kg/m ²)	32,6 ± 6,1	29,1 ± 3,6	0,007*
RR _{syst} (mmHg)	145,3 ± 19,6	154,5 ± 22,0	0,082
RR _{diast} (mmHg)	85,0 ± 12,0	85,7 ± 11,1	0,807
HF(/min)	67,7±12,9	64,2 ± 9,2	0,209
Taillenumfang (cm)	101,6 ± 15,7	95,7 ± 9,3	0,071
Hüftumfang (cm)	109,5 ± 14,3	103,8 ± 8,9	0,063
waist-to-hip-ratio	0,93 ± 0,08	0,92 ± 0,08	0,792

Tabelle 10: Körperliche Untersuchung der Altersklassen, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant, auf dem Niveau 0,001 (2-seitig)signifikant

Während vor allem ACE-Hemmer, Thiazide, Calciumantagonisten, Betablocker, ASS sowie orale Antidiabetiker, Allopurinol, Antidepressiva und Schlaf- bzw.

Beruhigungsmittel häufiger in der älteren Alterskategorie eingenommen wurden, waren Schleifendiuretika, Antiarrhythmika und AT1- Antagonisten durchschnittlich häufiger bei Patienten unter 67 Jahren zu finden. Alle weiteren Medikamente aus Tabelle 11 sind annähernd gleichhäufig zwischen beiden Gruppen verteilt.

Übersicht der Medikamenteneinnahme			
Gesamtkollektiv (N=64)	Alter ≤ 66 (N=33)	Alter > 66 (N=31)	Differenz der Gruppen p-Wert
ACE-Hemmer	9 (27,3%)	16 (51,6%)	0,074
AT1-Antagonisten	10 (30,3%)	7 (22,6%)	0,572
β-Blocker	16 (48,5%)	16 (51,6%)	1,000
Thiazide	9 (27,3%)	13 (41,9%)	0,297
Schleifendiuretika	6 (18,2%)	1 (3,2%)	0,104
Aldosteronantagonisten	1 (3,3%)	1 (3,2%)	1,000
Ca-Antagonisten	7 (21,2%)	9 (29,0%)	0,572
Antiarrhythmika	3 (9,1%)	0 (0%)	0,238
Statine	9 (27,3%)	8 (25,8%)	1,000
ASS	5 (15,2%)	11 (35,5%)	0,088
Vit.K-Antagonisten	2 (6,1%)	1 (4,3%)	1,000
Insulin	1 (3,3%)	0 (0%)	1,000
Orale Antidiabetika	3 (9,1%)	3 (9,7%)	1,000
Allopurinol	3 (9,1%)	3 (9,7%)	1,000
Antidepressiva	3 (9,1%)	3 (9,7%)	1,000
Schlaf-/Beruhigungsmittel	0 (0%)	1 (3,2%)	0,492

Tabelle 11: Medikamenteneinnahme der Altersklassen

In beiden Gruppen wurde die Hypertonie am häufigsten als begleitender Risikofaktor angegeben. Bei der jüngeren Gruppe trat die Anzahl der Raucher bzw. Ex-Raucher deutlich häufiger auf, ebenso wie eine begleitende Hyperlipidämie und ein Myokardinfarkt unter 60 Jahren in der Familie. Der Diabetes mellitus kam dagegen prozentual etwas häufiger in der älteren Subgruppe vor. Die Gruppenunterschiede sind allerdings auch hier nicht signifikant.

Übersicht der Risikofaktoren			
Gesamtkollektiv (N=64)	Alter ≤ 66 (N=33)	Alter > 66 (N=31)	Differenz der Gruppen p-Wert
Hypertonie	28 (84,8%)	27 (87,1%)	1,000
Hyperlipidämie	18 (54,5%)	12 (38,7%)	0,222
MI in Familie <60J	11 (33,3%)	4 (12,9%)	0,077
Raucher und Ex-Raucher	21 (63,6%)	15 (48,4%)	0,314
Diabetes mellitus	4 (12,1%)	5 (16,1%)	0,729

Tabelle 12: Risikofaktoren der Altersklassen

4.2.1.3 Echokardiographische Daten

In nachfolgender Tabelle 13 werden die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung beider Altersklassen dargestellt. Die LVEF war – auch durch das Einschlusskriterium bedingt, das eine LVEF von über 50% voraussetzte – in beiden Gruppen über 70%. Die isovolumetrische Relaxationszeit lag bei den jüngeren Patienten bei 84 ms, bei den älteren bei 93 ms und wies dabei keinen signifikanten Gruppenunterschied auf. Während sich die E- bzw. A-Welle und das Verhältnis von E/A zwischen den jüngeren und den älteren Teilnehmern des Gesamtkollektivs nicht relevant unterschied, gab es einen signifikanten Gruppenunterschied beim e´medial (6,0 cm/s bei den jüngeren und 5,2 cm/s bei den älteren). Auch beim Verhältnis E/e´medial gab es eine deutlichere Differenz, die jedoch nicht signifikant war (12,5 bei den jüngeren vs. 13,5 bei den älteren).

Übersicht der echokardiographischen Parameter zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Alter ≤ 66 (N=33)	Alter > 66 (N=31)	Differenz der Gruppen p-Wert
LVEF (%)	70,8 ± 15,3	72,0 ± 10,3	0,715
e´medial (cm/s)	6,0 ± 1,3	5,2 ± 1,2	0,016*
E/e´medial (ratio)	12,5 ± 3,3	13,5 ± 4,0	0,266
E-Welle (m/s)	73,0 ± 20,5	68,2 ± 18,0	0,322
A-Welle (m/s)	79,6 ± 16,1	79,6 ± 18,0	0,993
E/A	0,92 ± 0,22	0,90 ± 0,38	0,737
IVRT (ms)	83,8 ± 26,5	92,6 ± 19,9	0,142

Tabelle 13: Echokardiographie zur Baseline der Altersklassen, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant.

4.2.1.4 Spiroergometrische Daten

Im nachfolgenden Abschnitt wurden die Mittelwerte der spiroergometrischen Ergebnisse ausgewertet und in Tabelle 14 dargestellt. Der durchschnittliche Wert für peakVO₂ war in beiden Altersgruppen annähernd gleich (16,1 ml/min/kg bei den jüngeren und 16,4 ml/min/kg bei den älteren). Die durchschnittlich erreichte Wattzahl betrug bei den jüngeren 119 Watt und war bei der älteren Gruppe um nur 9 Watt niedriger. Bei der 6-MWD als Parameter der submaximalen Belastungsfähigkeit lag der Mittelwert der jüngeren Gruppe mit durchschnittlichen 551 Metern rund 13 Meter über dem Mittelwert der älteren Teilnehmer. Weitere Ergebnisse der Blutdruck- und Herzfrequenzmessung sind Tabelle 14 zu entnehmen. Bei allen spiroergometrisch erhobenen Daten ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Übersicht der spiroergometrischen Untersuchung zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Alter ≤ 66 (N=33)	Alter > 66 (N=31)	Differenz der Gruppen p-Wert
peakVO ₂ (ml/min/kg)	16,1 ± 4,8	16,4 ± 4,8	0,77
Maximale Wattzahl	119,4 ± 36,6	110,3 ± 36,5	0,33
RR _{syst} (mmHg)			
Ruhe	127,2 ± 22,1	134,5 ± 22,6	0,20
maximal	184,3 ± 31,6	193,4 ± 24,7	0,21
RR _{diast} (mmHg)			
Ruhe	78,6 ± 14,2	79,9 ± 11,4	0,69
maximal	92,9 ± 17,8	91,1 ± 19,1	0,69
HF (/min)			
Ruhe	74,7 ± 14,8	71,1 ± 12,2	0,86
maximal	127,4 ± 19,2	126,5 ± 21,9	0,30
Gehstrecke (m)	551,1 ± 78,3	537,6 ± 95,1	0,54

Tabelle 14: Spiroergometrie zur Baseline der Altersklassen

4.2.1.5 Korrelationen der Leistungsparameter mit dem Alter

Um herauszufinden, ob es in diesem Kollektiv einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Leistungsfähigkeit bzw. der Schwere der diastolischen Funktionseinschränkung gibt, wurde die Korrelation nach Pearson berechnet und in Tabelle 15 dargestellt.

Korrelation der Endpunkte zur Baseline mit dem Alter

Gesamtkollektiv	E/e´medial	peakVO ₂
Anzahl	64	62
Korrelation nach Pearson	0,315	-0,048
Signifikanz (2-seitig)	0,011*	0,708

Tabelle 15: Korrelation der Endpunkte mit dem Alter, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant.

Die linke Spalte zeigt die Ergebnisse der Korrelation für E/e´medial und dem Alter zum Zeitpunkt der Baseline. Es ergibt sich eine signifikant positive Korrelation von 0,315. Die Signifikanz beträgt 0,011 auf dem Niveau von 0,05. Eine graphische Darstellung ist in Abbildung 8 zu sehen. Die Werte für E/e´medial nehmen mit der Anzahl an Jahren zu - die Kurve zeigt deshalb eine Steigung.

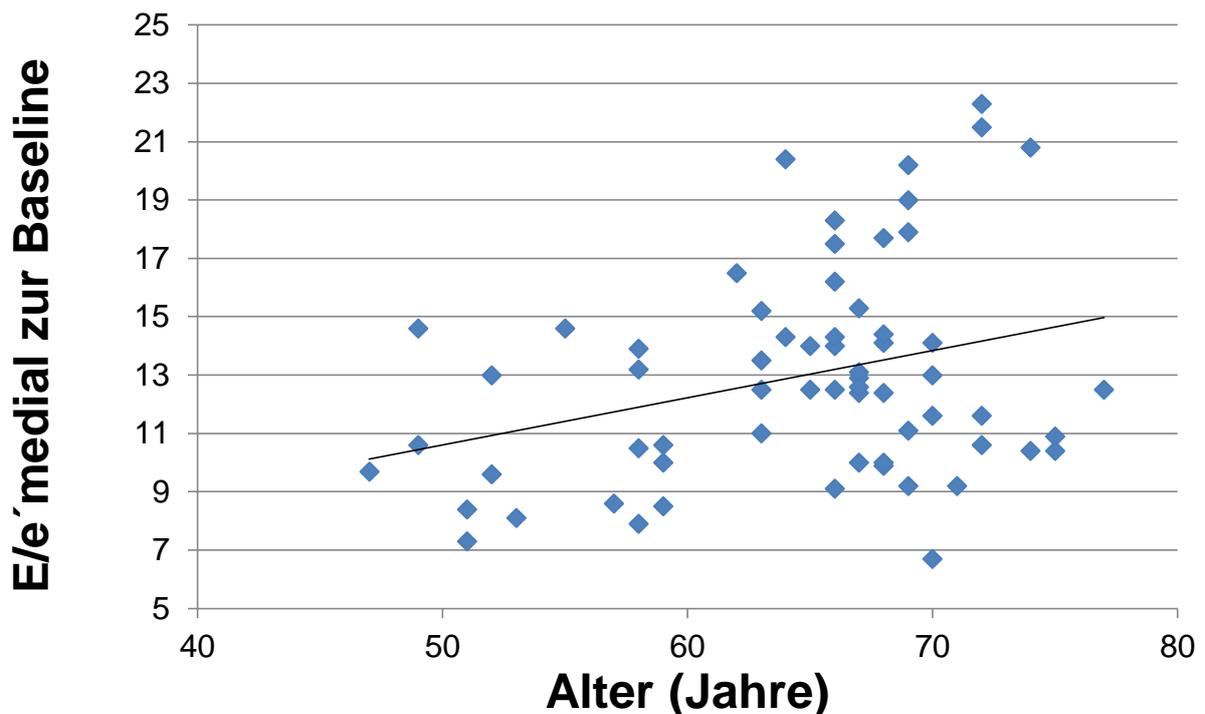


Abbildung 8: Korrelation des E/e´medial mit dem Alter im Gesamtkollektiv

Die rechte Spalte aus Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Korrelation für peakVO₂ zur Baseline mit dem Alter des Gesamtkollektivs. Bei zwei Patienten wurde der Wert für peakVO₂ nicht ermittelt. Die Korrelation ist schwach negativ bei -0,048 und ist nicht signifikant (0,708). Eine anschauliche Darstellung bietet Abbildung 9. Die Gerade verläuft nahezu horizontal und fällt mit höherem Alter tendenziell etwas ab. Damit sind die mittleren Werte für peakVO₂ in diesem Diagramm in jeder Altersklasse annähernd auf dem gleichen Niveau. Es zeigte sich lediglich eine leichte Tendenz, dass die peakVO₂ im Alter etwas abnimmt.

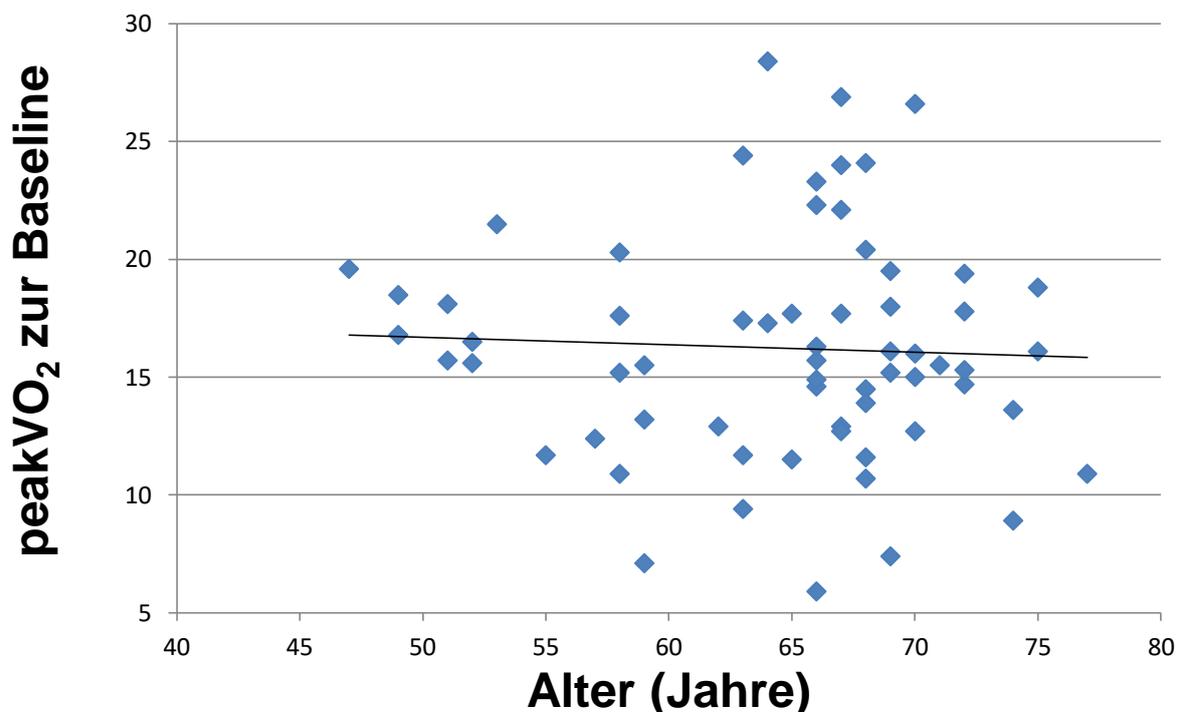


Abbildung 9: Korrelation der peakVO₂ mit dem Alter im Gesamtkollektiv

4.2.2 Ergebnisse der Trainingsgruppe im Follow up

Um den Verlauf der Endpunkte nach drei Monaten Training zu beurteilen, werden nun die Ergebnisse der Baseline denen des Follow up gegenübergestellt. Dabei wird nur die Trainingsgruppe betrachtet und in die gleichen Subgruppen aufgeteilt. In der Baseline lag das durchschnittliche Verhältnis des E/e[´]medial bei der jüngeren Gruppe erneut unter dem mittleren Wert der älteren Teilnehmer (12,2 vs.13,2). Nach dreimonatigem Training wurde diese Differenz deutlich geringer, da sich die Patienten über 66 Jahre um durchschnittlich 2,8 Einheiten verbesserten. Damit

erreichten sie einen mittleren Wert für E/e´medial von 10,4 und verzeichneten damit im Durchschnitt einen niedrigeren Wert als die jüngeren Patienten mit 10,6. Beide Gruppen verbesserten sich im Verhältnis E/e´medial unabhängig voneinander signifikant. Die Differenz der Gruppen ist jedoch bei allen Werten von E/e´medial nicht signifikant.

Übersicht der Endpunkte innerhalb der Trainingsgruppe			
Trainingsgruppe (N=44)	Alter ≤ 66 (N=21)	Alter > 66 (N=23)	Differenz der Gruppen p-Wert
Durchschnittsalter (Jahre)	58,1 ± 6,1	70,0 ± 3,2	<0,001**
<u>E/e´medial</u>			
Baseline	12,2 ± 2,7	13,2 ± 3,6	0,33
Follow up nach 3 Monaten	10,6 ± 2,2	10,4 ± 2,7	0,77
Differenz	-1,6 ± 2,2	-2,8 ± 2,7	0,12
p-Wert	0,004*	<0,001**	
<u>peakVO₂</u>			
Baseline	15,6 ± 5,2	16,5 ± 4,7	0,56
Follow up nach 3 Monaten	17,9 ± 5,3	19,5 ± 5,7	0,33
Differenz	2,3 ± 2,8	3,1 ± 2,6	0,36
p-Wert	0,001**	<0,001**	

Tabelle 16: Endpunkte der Altersklassen, *auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant, ** auf dem Niveau von 0,001 (2.-seitig) signifikant

Auch die peakVO₂ wurde innerhalb beider Subgruppen signifikant verbessert. Obwohl die älteren Patienten schon einen höheren Ausgangswert hatten (16,5 ml/min/kg vs. 15,6 ml/min/kg) verbesserten sie sich durchschnittlich nochmal um 3,1 ml/min/kg und erreichten damit auch einen höheren Endwert (19,5 ml/min/kg vs 17,9 ml/min/kg) im Vergleich zur jüngeren Gruppe. Die Differenz der Gruppen in der Veränderung der Parameter im direkten Vergleich ist jedoch nicht signifikant.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen anschaulich die Veränderungen der beiden Endpunkte innerhalb der jeweiligen Altersklasse.

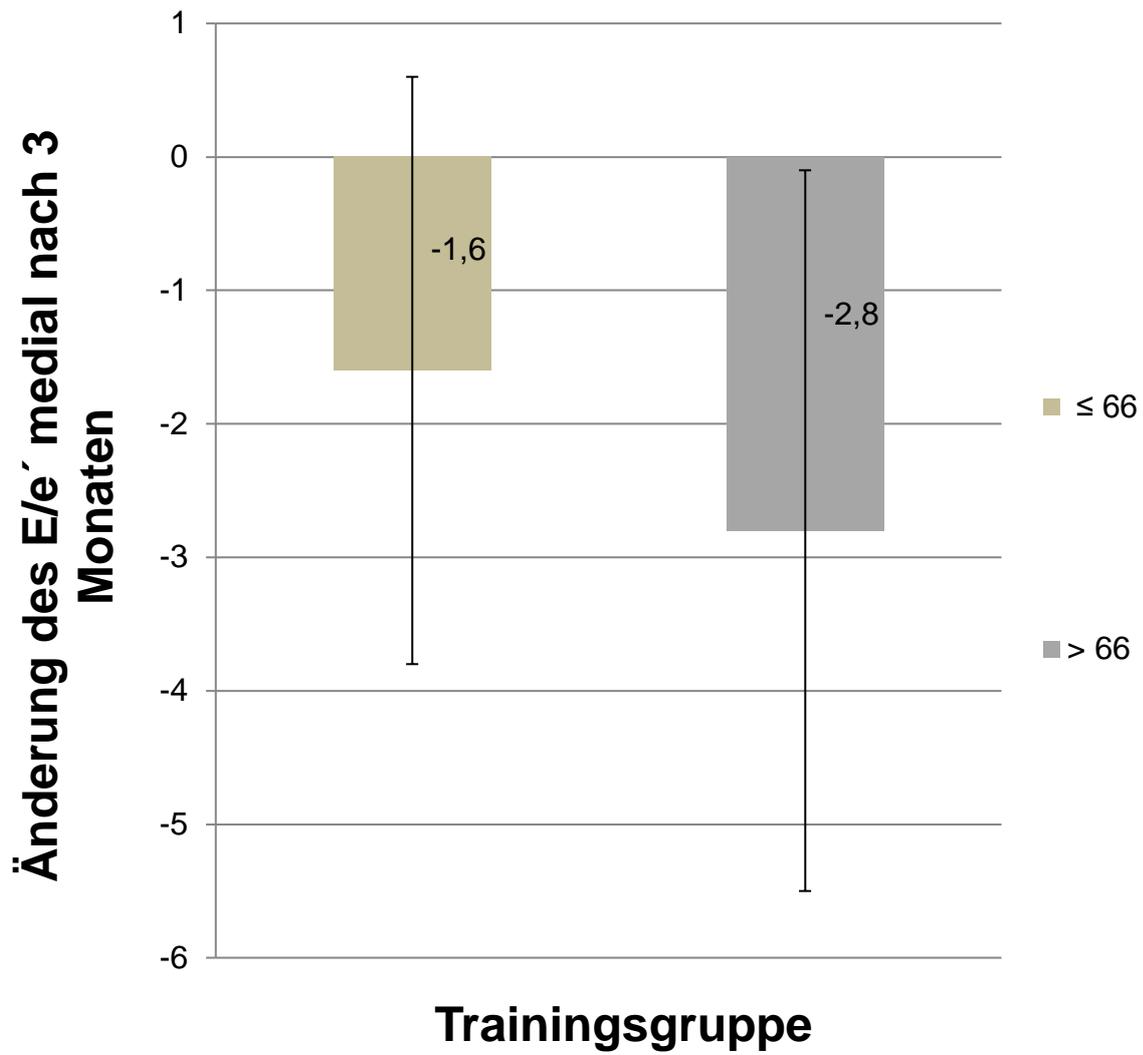


Abbildung 10: E/e' medial der Altersklassen im Follow up

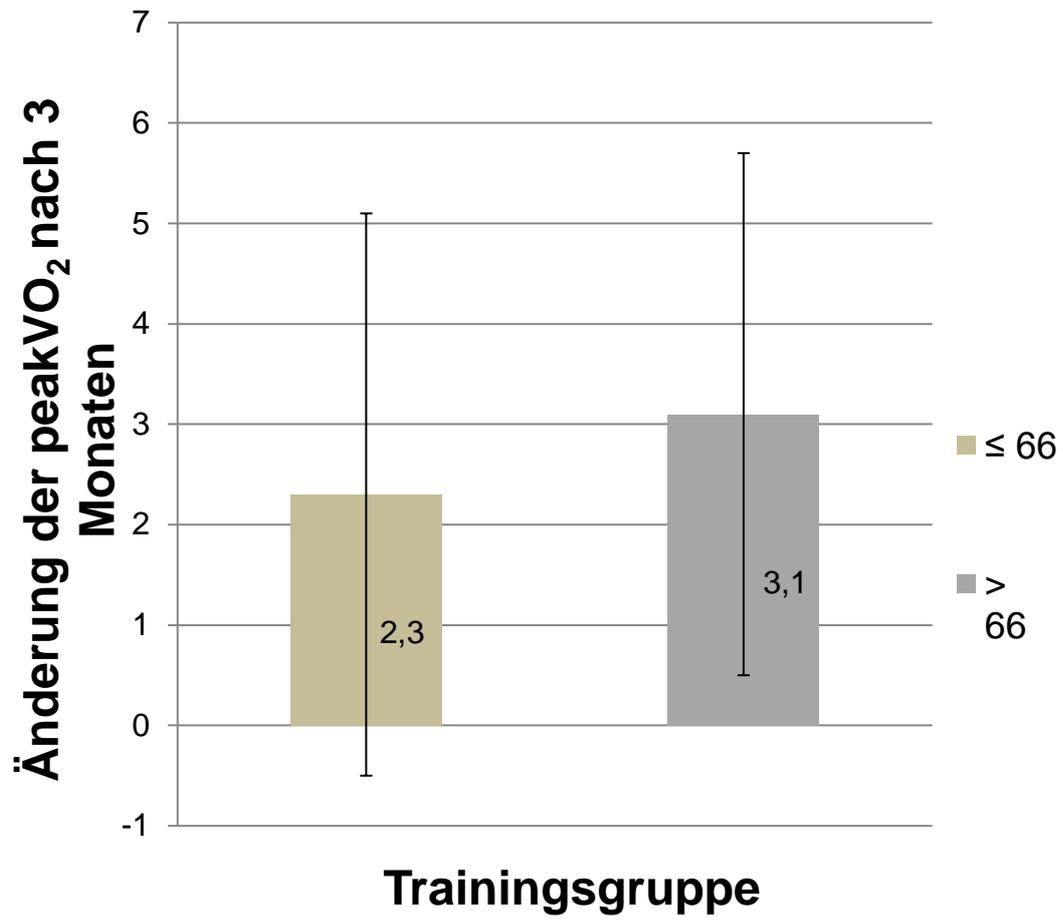


Abbildung 11: peakVO₂ der Altersklassen im Follow up

4.3 Analyse des Subgruppenmerkmals Diabetes mellitus

4.3.1 Daten der Baseline im Gesamtkollektiv

4.3.1.1 Übersicht

Im letzten Abschnitt des Ergebnisteils wird das Gesamtkollektiv erneut in zwei Subgruppen aufgeteilt. Diesmal dient als Entscheidungskriterium das Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

Im Gesamtkollektiv befanden sich 9 Diabetiker, was bei insgesamt 64 Patienten einen Anteil von 14 Prozent ausmachte (Abbildung 12 und 13). In der Trainingsgruppe waren von insgesamt 44 Teilnehmern 7 Patienten (16%) an Diabetes mellitus erkrankt, während in der Kontrollgruppe (N=20) insgesamt 2 Diabetiker, also 10 Prozent zu finden waren (Abbildung 13).

Anteil der Diabetiker im Gesamtkollektiv				
Diabetes mellitus	Trainingsgruppe (N=44)	Kontrollgruppe (N=20)	Gesamtkollektiv (N=64)	Differenz der Gruppen p-Wert
Ja	7 (16 %)	2 (10%)	9 (14%)	
Nein	37(84%)	18(90%)	55(86%)	0,71

Tabelle 17: Anteil der Diabetiker im Gesamtkollektiv

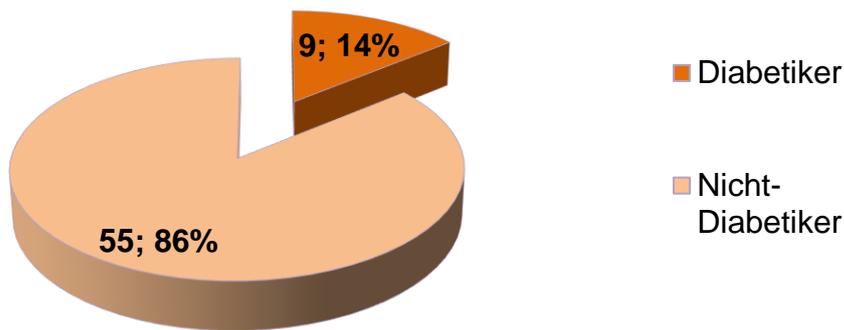


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Diabetiker/Nicht-Diabetiker



Abbildung 13: Anzahl der Diabetiker/Nicht-Diabetiker

4.3.1.2 Anamnestische und klinische Daten

Zunächst wurden anamnestische und klinische Daten zur Baseline erhoben. Die insgesamt 9 Diabetiker unterschieden sich mit einem Durchschnittsalter von 65 ± 7 Jahren nicht erheblich vom Rest des Gesamtkollektives. Auch befanden sich in beiden Gruppen mehr als die Hälfte an weiblichen Teilnehmerinnen (66,6% bei den Diabetikern, 54,5% bei den Nicht-Diabetikern). Die NYHA II Klasse war bei allen Diabetikern überwiegend vorhanden, auch innerhalb der Nicht-Diabetiker waren es 82%. Bis auf Ödeme (44% vs. 36%) waren alle angegebenen Symptome prozentual häufiger in der Nicht-Diabetikergruppe vorhanden. Allerdings bestand eine große Differenz der Fallzahlen, sodass die Gruppenunterschiede erwartungsgemäß nicht signifikant waren.

Übersicht der angegebenen Symptome zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Diabetiker (N=9)	Nicht- Diabetiker (N=55)	Differenz der Gruppen p-Wert
Alter	65 ± 7	64 ± 7	0,78
weiblich	6 (67%)	30 (55%)	0,72
NYHA II	9 (100%)	45 (82%)	0,33
NYHA III	0 (0%)	10 (18%)	0,33
Ruhedyspnoe	0 (0%)	2 (4%)	1,00
Belastungsdyspnoe	7 (78%)	51 (93%)	0,20
Ödeme	4 (44%)	20 (36%)	0,72
Orthopnoe	0 (0%)	12 (22%)	0,12
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	0 (0%)	8 (15%)	0,59
Nächtlicher Husten	1 (11%)	7 (13%)	1,00
Müdigkeit/Leistungsschwäche	3 (33%)	30 (55%)	0,30
Nykturie	4 (44%)	35 (64%)	0,30

Tabelle 18: Symptome der Diabetiker/Nicht-Diabetiker

Mit einem systolischen Blutdruckwert von 153 mmHg bzw. einem diastolischen von 88 mmHg lagen die Diabetiker durchschnittlich nur knapp über den Werten der übrigen Teilnehmer (149mmHg systolisch und 85mmHg diastolisch). Auch die durchschnittliche Ruheherzfrequenz beider Gruppen unterschied sich nur um einen Schlag/min (65 bei den Diabetikern vs. 66 bei den Nicht-Diabetikern). Weitere anthropologische Daten der körperlichen Untersuchung sind Tabelle 19 zu entnehmen. Es sind keine signifikanten Gruppenunterschiede aufgefallen.

Übersicht der körperlichen Untersuchung zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Diabetiker (N=9)	Nicht- Diabetiker (N=55)	Differenz der Gruppen p-Wert
Körpergröße (cm)	166 ± 10	170 ± 10	0,24
Gewicht (kg)	83 ± 21	90 ± 18	0,28
BMI (kg/m ²)	30 ± 7	31 ± 5	0,58
RR _{syst} (mmHg)	153 ± 16	149 ± 22	0,61
RR _{diast} (mmHg)	88 ± 12	85 ± 11	0,54
Herzfrequenz	65 ± 11	66 ± 11	0,68
Taillenumfang	98 ± 11	99 ± 14	0,82
Hüftumfang	104 ± 14	107 ± 12	0,43
waist-to-hip-ratio	0,95 ± 0,10	0,92 ± 0,10	0,40

Tabelle 19: Körperliche Untersuchung der Diabetiker/Nicht-Diabetiker

Die häufigsten Medikamente, die von Diabetikern eingenommen wurden, waren mit jeweils 67% orale Antidiabetika sowie ACE-Hemmer. Auffällig ist, dass lediglich ASS, AT1- und Aldosteronantagonisten prozentual häufiger von Nicht-Diabetikern eingenommen wurden. Es ist also ein deutlich höheres Medikamenteneinnahmeverhalten bei Diabetikern mit HFpEF zu erkennen. Jedoch waren die Gruppenunterschiede – ausgenommen der oralen Antidiabetiker – nicht signifikant. Dies ist Tabelle 20 zu entnehmen.

Übersicht der Medikamenteneinnahme

Gesamtkollektiv (N=64)	Diabetiker (N=9)	Nicht-Diabetiker (N=55)	Differenz der Gruppen p-Wert
ACE-Hemmer	6 (67%)	19 (35%)	0,14*
AT1-Antagonisten	2 (22%)	15 (27%)	1,00
β-Blocker	5 (56%)	27 (49%)	1,00
Thiazide	4 (44%)	18 (33%)	0,71
Schleifendiuretika	2 (22%)	5 (9%)	0,26
Aldosteronantagonisten	0 (0%)	2 (4%)	1,00
Ca-Antagonisten	5 (56%)	11 (18%)	0,04*
Antiarrhythmika	2 (22%)	1 (2%)	0,05
Statine	3 (33%)	14 (25%)	0,70
ASS	1 (11%)	15 (27%)	0,43
Vit.K-Antagonisten	1 (11%)	2 (4%)	0,38
Insulin.	1 (11%)	0 (0%)	0,14*
Orale Antidiabetika	6 (67%)	0 (0%)	<0,001**
Allopurinol	2 (22%)	4 (7%)	0,20

Tabelle 20: Medikamenteneinnahme der Diabetiker/Nicht-Diabetiker, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant, **auf dem Niveau von 0,001(2-seitig) signifikant

Auch in diesen Subgruppen ist die Hypertonie als häufigster Risikofaktor genannt worden (89% bei den Diabetikern und 85% bei den restlichen Teilnehmern). Unter den Nicht-Diabetikern befanden sich prozentual mehr Raucher bzw. Ex-Raucher (58% vs. 44%), bei den Diabetikern gab es häufiger familiäre Myokardinfarkte vor dem 60. Lebensjahr (33% vs. 22%). Die Hyperlipidämie als begleitender Risikofaktor kam annähernd gleich häufig vor (44% bei den Diabetikern, 47% bei den Nicht-Diabetikern). Diese Daten sind Tabelle 21 zu entnehmen.

Übersicht der Risikofaktoren			
Gesamtkollektiv (N=64)	Diabetiker (N=9)	Nicht- Diabetiker (N=55)	Differenz der Gruppen p-Wert
Hypertonie	8 (89%)	47 (85%)	1,00
Hyperlipidämie	4 (44%)	26 (47%)	1,00
MI in Familie <60J	3 (33%)	12 (22%)	0,43
Raucher und Ex-Raucher	4 (44%)	32 (58%)	0,49

Tabelle 21: Risikofaktoren der Diabetiker/Nicht-Diabetiker

4.3.1.3 Echokardiographische Daten

Nachdem anamnestische Daten und die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung der beiden Subgruppen erfasst wurden, wird nun der Fokus auf Untersuchungsergebnisse der Echokardiographie gelegt. Wird die Gruppe der Diabetiker betrachtet, so fällt ein deutlich höheres Verhältnis des E/e´medial zur Baseline auf. Mit 15,3 übertrafen sie eindeutig den Durchschnittswert der Nicht-Diabetiker, die einen Wert von 12,6 aufwiesen. Das ergibt bei einem Signifikanzniveau von 0,05 einen signifikanten Gruppenunterschied von 2,75 bei einem p-Wert von 0,036. Auch das e´medial und die IVRT waren bei Diabetikern reduziert. Bei annähernd gleich guter LVEF gab es im Verhältnis E/A ebenfalls keine wegweisenden Unterschiede. Bis auf das Verhältnis von E/e´medial waren ansonsten keine weiteren Gruppenunterschiede signifikant. Alle Daten sind Tabelle 22 zu entnehmen.

Übersicht der echokardiographischen Parameter zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Diabetiker (N=9)	Nicht- Diabetiker (N=55)	Differenz der Gruppen p-Wert
LVEF (%)	67,2 ± 5,2	67,3 ± 7,1	0,978
e´medial (cm/s)	5,2 ± 0,9	5,6 ± 1,4	0,327
E/e´medial (ratio)	15,3 ± 4,0	12,6 ± 3,5	0,036*
E-Welle	77,4 ± 17,0	69,5 ± 19,6	0,260
A-Welle	86,6 ± 13,5	78,5 ± 17,3	0,187
E/A	0,91 ± 0,23	0,91 ± 0,32	0,945
IVRT (ms)	86,9 ± 31,1	88,3 ± 22,7	0,871

Tabelle 22: Echokardiographie zur Baseline bei Diabetikern/Nicht-Diabetikern, * auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant.

4.3.1.4 Spiroergometrische Daten

Bei Betrachtung der spiroergometrischen Daten dagegen fielen die Gruppendifferenzen geringer aus. Bei den Ausgangswerten der peakVO₂ ließ sich nur ein kleiner Unterschied zwischen den Subgruppen feststellen. Die Diabetiker wiesen zur Baseline einen mittleren Wert von 16,53 ml/min/kg auf, der Rest des Gesamtkollektives hatte einen Durchschnittswert der peakVO₂ von 16,18 ml/min/kg. Das ergab eine mittlere Differenz von lediglich 0,35 ml/min/kg, die jedoch nicht signifikant war. Auch gab es nur geringe Unterschiede der maximalen Belastungsstufe und der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte.

Mit einer mittleren Gesamtgehstrecke von 530 Metern lagen die Diabetiker etwas unter dem Durchschnitt der Nicht-Diabetiker (547 Meter). Eine Übersicht verschafft Tabelle 23.

Übersicht der spiroergometrischen Daten zur Baseline

Gesamtkollektiv (N=64)	Diabetiker (N=9)	Nicht - Diabetiker (N=55)	Differenz der Gruppen p-Wert
peakVO ₂	16,5 ± 6,5	16,2 ± 4,5	0,84
Wattzahl _{max}	106,7 ± 37,4	116,4 ± 36,5	0,47
RR _{syst} (mmHg)			
Ruhe	126,7 ± 18,4	131,4 ± 23,1	0,57
Maximal	192,3 ± 23,5	188,1 ± 29,5	0,67
RR _{diast} (mmHg)			
Ruhe	73,0 ± 7,9	80,2 ± 13,3	0,12
Maximal	93,4 ± 14,1	91,8 ± 19,0	0,81
HF (/min)			
Ruhe	76,1 ± 16,5	72,4 ± 13,2	0,90
Maximal	126,1 ± 23,1	127,1 ± 20,2	0,46
Gehstrecke (m)	529,7 ± 94,2	546,9 ± 86,0	0,59

Tabelle 23: Spiroergometrie zur Baseline bei Diabetikern/Nicht-Diabetikern

4.3.1.5 Korrelation der Leistungsparameter mit dem Diabetes mellitus

Um einen Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und der Leistungsfähigkeit bzw. der Schwere der HFpEF zu detektieren, wurde im Folgenden die Korrelation nach Pearson zwischen den beiden Endpunkten peakVO₂ und E/e' medial zur Baseline und dem Diabetes mellitus berechnet. Im Ausgangsniveau korreliert der Diabetes mellitus auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant positiv mit E/e' medial (0,263). Die Signifikanz beträgt dabei 0,036.

Dagegen wurde bei der Korrelation des Diabetes mellitus mit der peakVO₂ eine leicht positive Korrelation von 0,026 festgestellt. Allerdings war dieser Zusammenhang nicht signifikant (0,841). Tabelle 24 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse.

Korrelation der Endpunkte mit dem Diabetes mellitus zur Baseline

Diabetes mellitus	E/e´medial	peakVO ₂
Anzahl	64	64
Korrelation nach Pearson	0,263	0,026
Signifikanz (2-seitig)	0,036*	0,841

Tabelle 24: Korrelation der Endpunkte mit dem Diabetes mellitus

4.3.2 Ergebnisse der Trainingsgruppe im Follow up

Hauptziel dieses Ergebnisteiles war es, den Verlauf der beiden Endpunkte peakVO₂ und E/e´medial innerhalb der beiden Subgruppen nach dreimonatigem Kraftausdauertraining zu analysieren. Die Kontrollgruppe (N=20) wurde bei dieser Betrachtung erneut herausgenommen, da bei dieser keine Ergebnisse eines körperlichen Trainings vorlagen. Somit reduziert sich das zu beurteilende Kollektiv auf die 44 Teilnehmer der Trainingsgruppe. Auch hier wurde eine Unterscheidung zwischen Diabetikern (N=7) und Nicht-Diabetikern (N=37) vorgenommen.

Nach dreimonatigem Kraftausdauertraining war bei der siebenköpfigen Diabetikergruppe eine mittlere Differenz des E/e´medial von $4,3 \pm 2,7$ zu verzeichnen. Sie verbesserten sich dabei von einem Ausgangswert von 15,1 zur Baseline auf 10,9 im Follow up. Diese Veränderung innerhalb der Diabetiker lag bei einem p- Wert von 0,006 und war damit nicht signifikant. Die restliche Trainingsgruppe verbesserte sich dagegen um durchschnittlich $1,83 \pm 2,3$ (von 12,3 in der Baseline auf 10,5 im Follow up). Die Veränderung innerhalb der Nicht-Diabetiker war auf dem Niveau von 0,05 signifikant. Auch der Unterschied zwischen den Subgruppen war mit 0,018 signifikant.

Bei der Betrachtung der peakVO₂ im Follow up fällt auf, dass sich die Nicht-Diabetiker um 3,0 ml/min/kg im Vergleich zur Baseline verbesserten. Sie steigerten sich von einem Durchschnittswert von 16,2 ml/min/kg auf 19,3 ml/min/kg. Diese Entwicklung über drei Monate Training war mit $<0,001$ auf dem Niveau von 0,05 signifikant. Bei den Diabetikern war die Verbesserung dagegen weniger deutlich. Von

15,0 ml/min/kg zur Baseline erreichten sie eine Verbesserung auf letztendlich 15,7 ml/min/kg. Nach dem Runden ergab dies eine mittlere Differenz von 0,9 ml/min/kg, die mit 0,038 nicht signifikant war. Die Differenz der Verbesserung war zwischen beiden Subgruppen nicht signifikant (0,074).

Übersicht der Endpunkte innerhalb der Trainingsgruppe			
Trainingsgruppe (N=44)	Diabetiker (N=9)	Nicht – Diabetiker (N=55)	Differenz der Gruppen p-Wert
<u>E/e´medial (ratio)</u>			
Anzahl	7	37	
Baseline	15,1 ± 3,9	12,3 ± 2,9	0,03
Follow up	10,9 ± 2,9	10,5 ± 2,4	0,69
ΔE/e´medial	-4,3 ± 2,7	-1,8 ± 2,3	0,018*
p-Wert	0,006*	<0,001**	
<u>Peak VO₂ (ml/min/kg)</u>			
Anzahl	6	36	
Baseline	15,0 ± 6,1	16,2 ± 4,7	0,54
Follow up	15,7 ± 7,0	19,3 ± 5,2	0,14
ΔpeakVO ₂	0,9 ± 0,8	3,0 ± 2,8	0,074
p-Wert	0,038*	<0,001**	

Tabelle 25: Endpunkte der Diabetiker/Nicht-Diabetiker, *auf dem Niveau von 0,05(2-seitig) signifikant., **auf dem Niveau von 0,001(2-seitig) signifikant

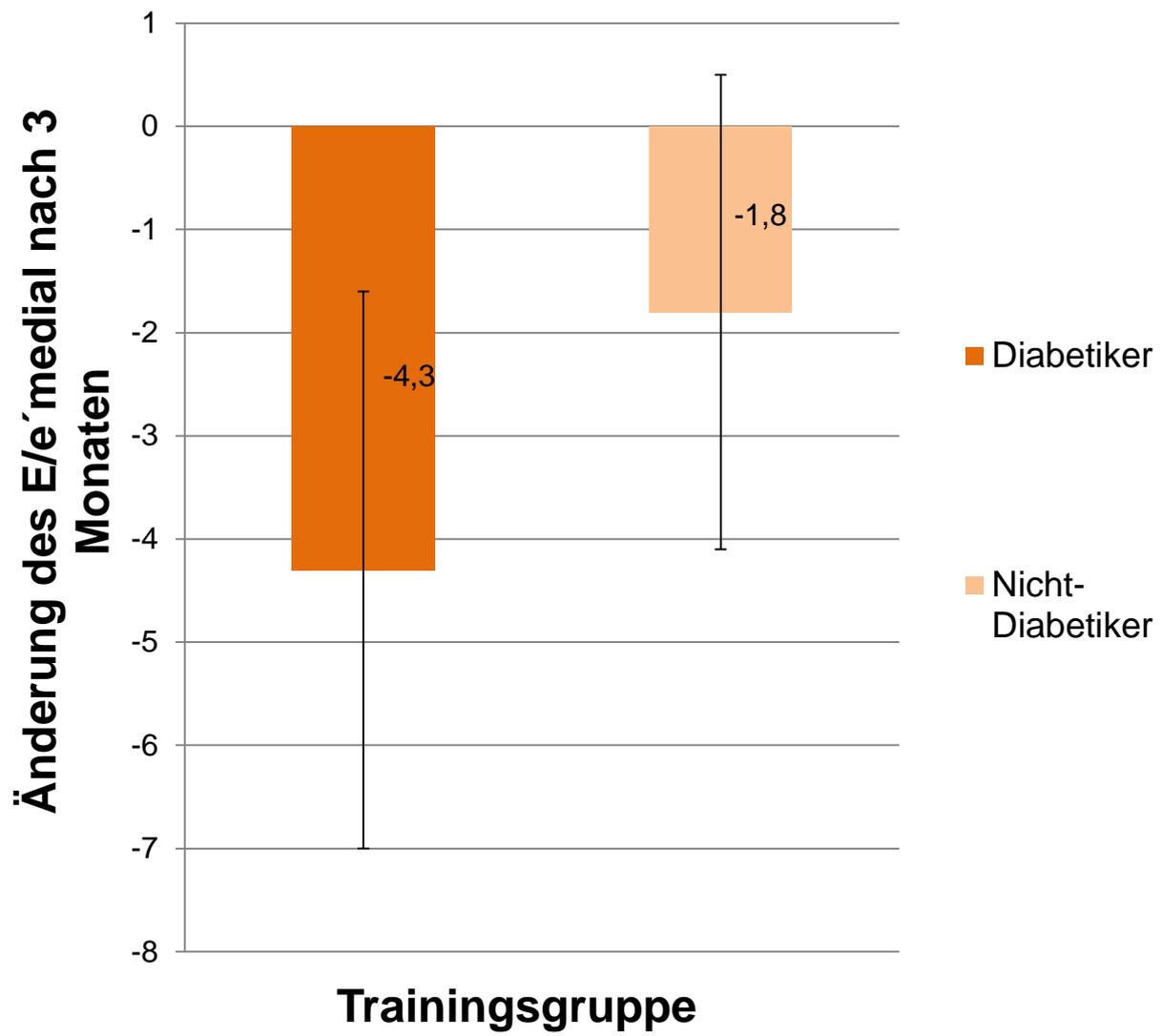


Abbildung 14: E/e' medial der Diabetiker/Nicht-Diabetiker im Follow up

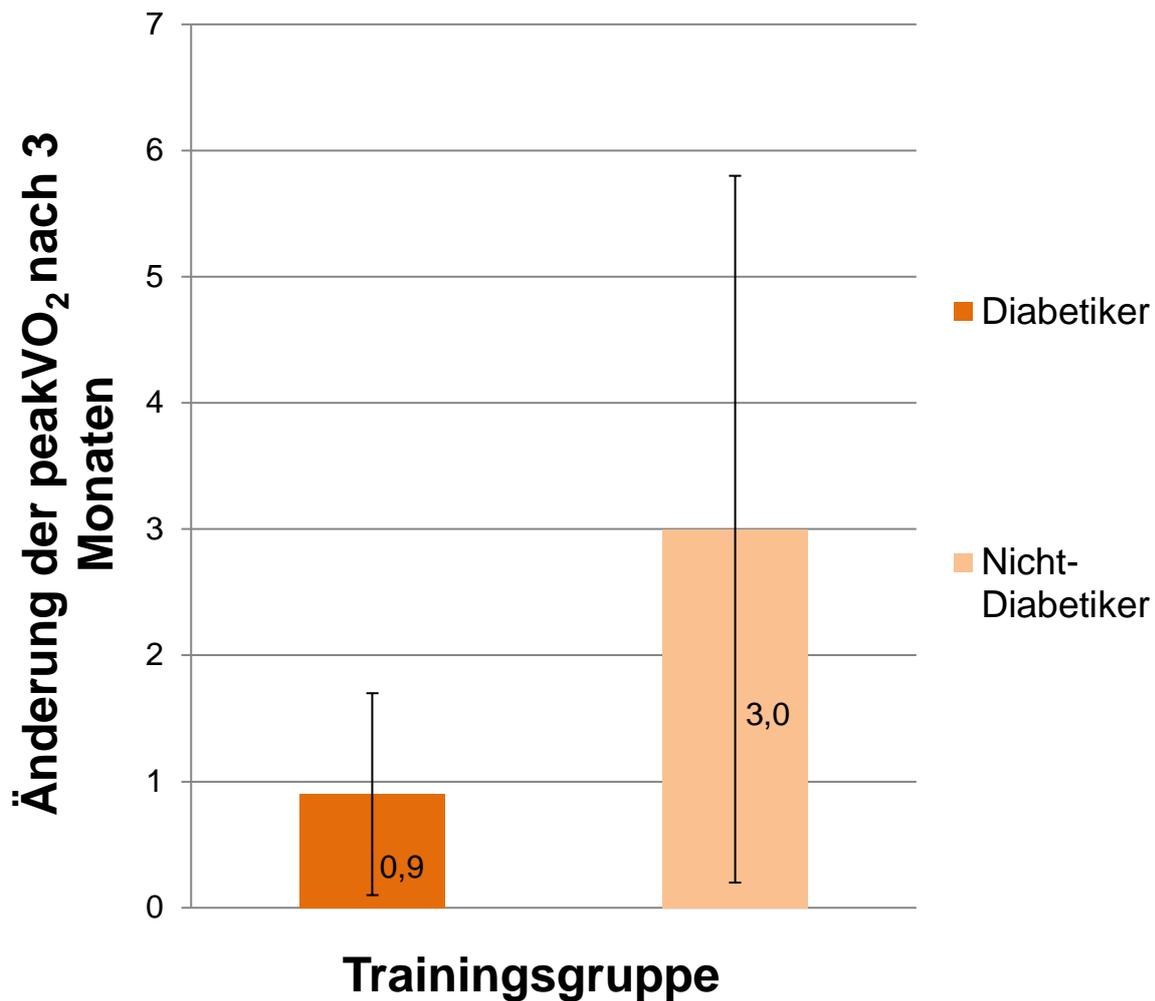


Abbildung 15: peakVO₂ der Diabetiker/Nicht-Diabetiker im Follow up

4.4 Analyse der Subgruppen im direkten Vergleich

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Follow-up der Trainingsgruppe nach drei Monaten in den Abbildungen 16 und 17 zusammengefasst, um eine bessere Übersicht der Verbesserungen in den einzelnen Subgruppen zu erlangen. Bei der Veränderung des E/e' medial nach drei Monaten waren alle Veränderungen innerhalb der jeweiligen Subgruppen signifikant. Dabei wiesen die Diabetiker die größte Veränderung auf. Mit dem höchsten durchschnittlichen Baselinewert des E/e' medial von $15,3 \pm 4,0$ (Tabelle 22 aus Abschnitt 3.3.1.3.) verzeichneten die Diabetiker die größte Veränderung dieses Wertes von $4,3 \pm 2,7$ auf letztendlich $10,9 \pm 2,9$. Den zweitgrößten Profit in Bezug auf die diastolische Funktion erreichten die Patienten über 66 Jahre mit einer durchschnittlichen Verringerung des E/e' medial von $2,8 \pm$

2.7. Die Änderung des E/e´medial innerhalb der einzelnen Subgruppen ist Abbildung 16 zu entnehmen.

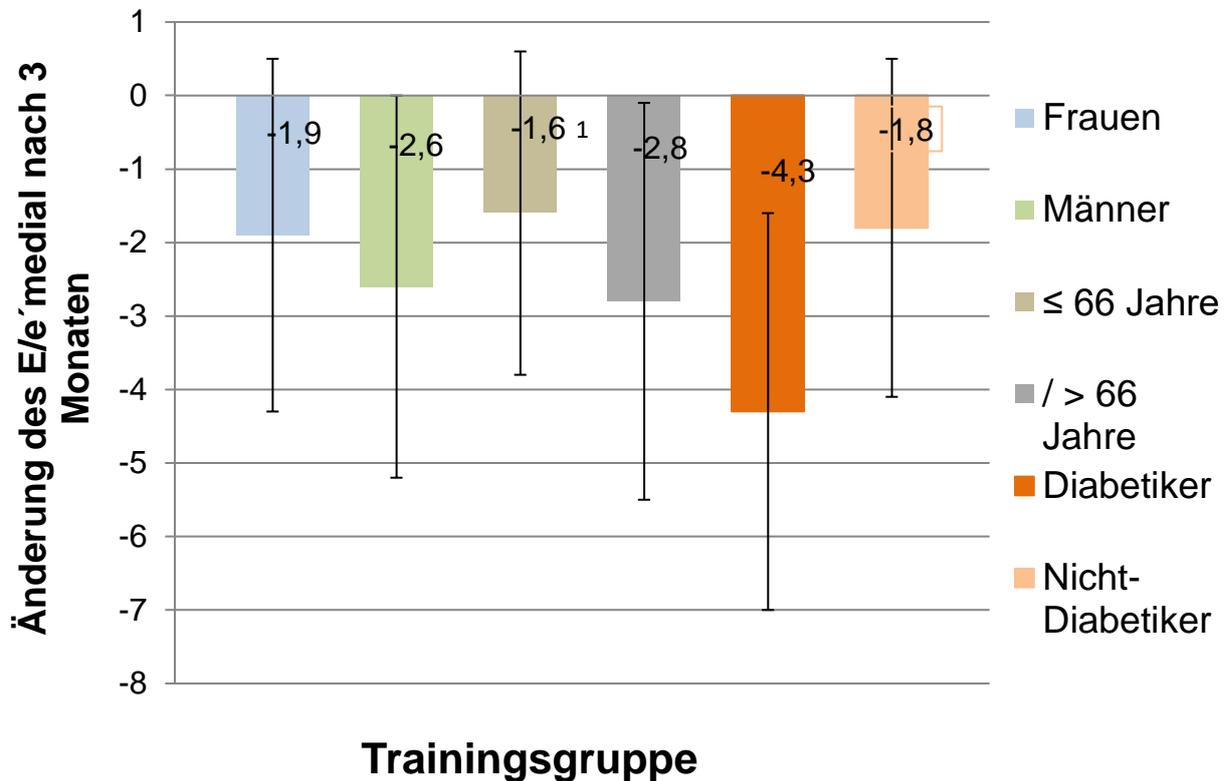


Abbildung 16: E/e´medial aller Subgruppen im Follow up

Die Übersicht in Abbildung 17 zeigt die Veränderung der peakVO₂ nach drei Monaten. Mit dem größten Zuwachs von insgesamt 3,8 ± 3,0 ml/min/kg übertrafen die Männer alle anderen Subgruppen. Den geringsten Zuwachs zeigten die Diabetiker mit 0,9 ± 0,8.

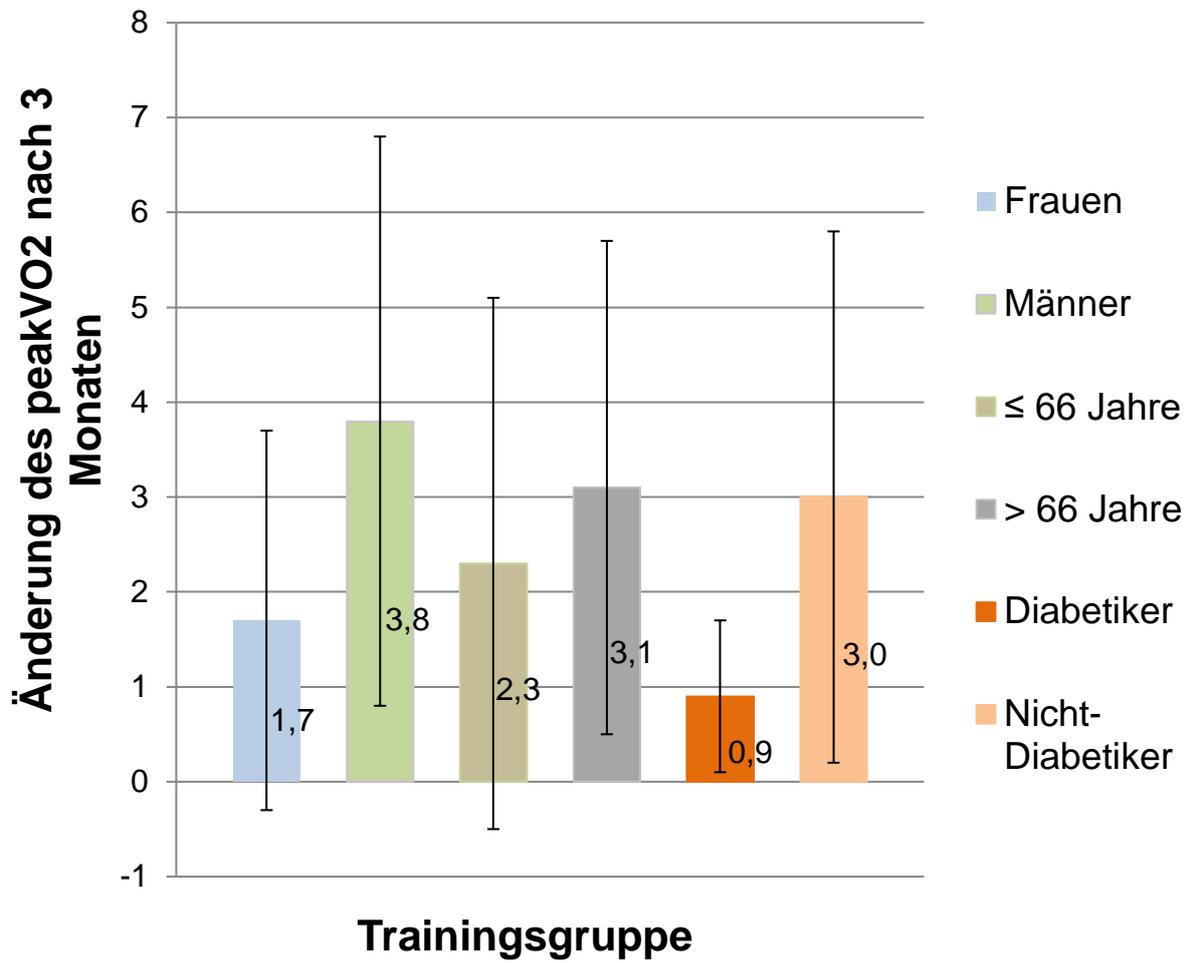


Abbildung 17: peakVO₂ aller Subgruppen im Follow up

5 Diskussion

5.1 Diskussion der geschlechtsspezifischen Subgruppen

5.1.1 Diskussion der anamnestischen und klinischen Daten zur Baseline

Bisher gibt es keine Interventionsstudie, die den Effekt eines körperlichen Trainings auf die chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede untersucht hat. Doch gerade die Tatsache, dass Frauen statistisch häufiger erkranken (Ponikowski et al., 2016), fordert mehr Informationen über ein individuelles Therapiekonzept für diese Subgruppe. Ein individualisierter Therapieplan setzt voraus, dass die Daten aus anamnestischen Angaben und der körperlichen Untersuchung berücksichtigt werden. Diese können bereits Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei dieser Erkrankung geben, die für den Therapieplan entscheidend sein könnten.

Zunächst stellt sich jedoch die Frage, ob es sich bei unserem Studienkollektiv um ein repräsentatives Kollektiv handelt. In der EX-DHF Pilotstudie befanden sich von insgesamt 64 Patienten genau 36 Frauen, was einem Anteil von 56,25% entspricht. Die Trainingsgruppe (N=44) bestand aus 24 Frauen und übertraf damit den Anteil der Männer, die 66,7% (N= 20) ausmachten. In großen vorangegangenen Studien, die das körperliche Training bei herzinsuffizienten Patienten untersuchten, waren die Frauen häufig unterrepräsentiert. Beispielsweise war das weibliche Geschlecht in der HF-ACTION Studie von O'Connor et al. mit einem Anteil von 28% vertreten (O'Connor et al., 2009). Dies änderte sich unter anderem mit einer neueren Studie von Kitzman et al., die im Jahre 2010 veröffentlicht wurde. Hier trainierten 20 Frauen und 6 Männer mit der Diagnose einer HFpEF über einen Zeitraum von 16 Wochen. Der Frauenanteil lag hier bei 83% in der Interventionsgruppe. Auch dort bestätigte sich der positive Effekt eines körperlichen Trainings auf die maximale und submaximale Belastbarkeit. Allerdings wurden die Daten in dieser Studie nicht geschlechtsspezifisch erhoben, sondern die Ergebnisse des Gesamtkollektivs betrachtet (Kitzman et al., 2010).

Um den Effekt einer Trainingstherapie bei Männern und Frauen optimal vergleichen zu können, wurde auch das mittlere Alter beider Subgruppen in Betracht gezogen. Das durchschnittliche Alter der Männer und Frauen unseres Kollektivs unterschied

sich dabei nur um ein Jahr (siehe Tabelle 2 Abschnitt 4.1.1.2). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 65 Jahren und ist damit auch vergleichbar mit anderen Studien, an denen Patientinnen mit HFpEF ein körperliches Training wahrgenommen haben. Beispielsweise nahmen in einer Studie von Gary et al. 32 Frauen über 12 Wochen an einem kontrollierten Heimtraining teil. Das Durchschnittsalter dieser Frauen lag bei 67 Jahren in der Interventionsgruppe bzw. 69 Jahren in der Kontrollgruppe (Gary et al., 2004). Auch bei der schon vorher erwähnten Studie von Kitzman et al. lag das Durchschnittsalter des Gesamtkollektives bei 70 Jahren (Kitzman et al., 2010)

Die häufigsten Symptome waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen neben der stets vorhandenen Belastungsdyspnoe die Nykturie und die Müdigkeit bzw. Leistungsschwäche. Damit wird deutlich, dass die Belastungsintoleranz sowohl bei Männern, als auch bei Frauen ein führender Faktor des subjektiven Krankheitsgefühls ist. Bei Betrachtung von Tabelle 2 aus Abschnitt 4.1.1.2. fällt auf, dass Frauen prozentual häufiger über Ödeme, paroxysmal nächtliche Dyspnoe, Nykturie und nächtlichen Husten klagten. Lediglich die Orthopnoe und die Ruhedyspnoe kamen zu einem geringeren Prozentsatz häufiger bei den Männern vor. Interessant ist in dieser Hinsicht jedoch, dass die NYHA Klasse III bei den Männern mit insgesamt fünf Personen anteilmäßig häufiger vertreten war als bei den Frauen. Dies lässt unterschiedliche Vermutungen zu. Auf der einen Seite könnte es sein, dass Frauen ein sensibleres Krankheitsbewusstsein haben bzw. vorhandene Symptome intensiver empfinden als Männer. Auf der anderen Seite ist nicht auszuschließen, dass der gleiche Erkrankungsgrad bei Frauen und Männern unterschiedlich schwere Symptome zur Folge hat. Zudem ist zu bedenken, dass einige der aufgelisteten Symptome auch durch andere Komorbiditäten hervorgerufen werden können. Gerade die Belastungsintoleranz kann durch stärkeres Übergewicht und einen schlechten Trainingszustand aggraviert werden. Bei Betrachtung von Tabelle 3 in Abschnitt 4.1.1.2. fällt neben den signifikanten Gruppenunterschieden der Körpergröße und des Gewichts vor allem der Grad der Adipositas beider Geschlechter auf. Während die Männer einen mittleren BMI von 30 kg/m² aufwiesen, waren es bei den Frauen durchschnittlich 31 kg/m². Sie repräsentierten damit das typische klinische Risikofaktorenprofil eines Patienten mit HFpEF. Dies ist auch mit anderen Studien vergleichbar, in der Patienten mit HFpEF trainierten. In der Studie von Gary et al. wiesen die Frauen sogar noch höhere BMI-Werte auf (BMI von 35

kg/m² in der Interventions- und ein BMI von 32 kg/m² in der Kontrollgruppe) (Gary et al., 2004).

Durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruckwerte in Ruhe unterschieden sich bei Männern und Frauen dagegen kaum voneinander. Die signifikant niedrigere Herzfrequenz der Männer (63 Schläge/min vs. 69 Schläge/min) zur Baseline erklärt sich unter anderem durch die prozentual häufiger angegebene Einnahme von Betablockern bei den Männern.

In Tabelle 4 in Abschnitt 4.1.1.2 gab es zwar prozentual unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen hinsichtlich der Medikamenteneinnahme, jedoch ist hier keiner der Gruppenunterschiede signifikant. Ein Hinweis, der auf eine unterschiedliche medikamentöse Behandlung von Männern und Frauen in diesem Kollektiv schließen lassen könnte, wurde demnach nicht festgestellt. Die prozentual häufige Einnahme von blutdrucksenkenden Mitteln bei beiden Geschlechtern unterstützt die Auswertung in Tabelle 5 in Abschnitt 4.1.1.2. Es ist ersichtlich, dass die Hypertonie sowohl bei Männern, als auch bei Frauen der führende Risikofaktor darstellt. Bei den Männern in dieser Studie spielt bei der Entwicklung der HFpEF wahrscheinlich auch das Rauchen eine große Rolle, da fast 80% ehemalige oder aktive Raucher sind. Bei den Frauen wird neben der Hyperlipidämie auch die familiäre Vorbelastung häufiger angegeben. Der Diabetes mellitus kommt in diesem Kollektiv tendenziell häufiger bei den weiblichen Teilnehmerinnen vor.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Anteil an weiblichen Patientinnen in diesem Kollektiv gut repräsentiert ist und damit eine gute Ausgangslage für wertvolle Informationen geliefert wird. Trotz unterschiedlicher konstitutioneller Voraussetzungen, lassen sich die teilnehmenden Männer und Frauen dieser Studie für nachfolgende Untersuchungen sehr gut vergleichen, da das mittlere Alter und der Grad der Adipositas keine großen Differenzen zwischen den Gruppen aufwiesen. Obwohl Frauen prozentual häufiger über Symptome berichteten, wiesen beide Gruppen über 80% der Teilnehmer auf, die der NYHA Gruppe II angehörten. Frauen scheinen also ihre Erkrankung früher und deutlicher wahrzunehmen als Männer.

5.1.2 Diskussion der echokardiographischen Parameter

5.1.2.1 Baseline

Nachdem klinische und anamnestische Daten zwischen Männern und Frauen analysiert wurden, wird in diesem Abschnitt der Fokus auf echokardiographische Daten gerichtet. Während nur geringfügige geschlechtsspezifische Gruppenunterschiede bei der LVEF und dem e'_{medial} auftraten, gab es bei dem Verhältnis E/e'_{medial} einen deutlich größeren Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei den Frauen ergab sich beim E/e'_{medial} ein mittlerer Wert von $13,4 \pm 3,3$ – bei den Männern dagegen der Durchschnittswert von $12,4 \pm 4,1$. Da dieses Verhältnis das Maß für die Schwere der diastolischen Dysfunktion angibt, lässt sich daraus schließen, dass die untersuchten Frauen zu Beginn eine schlechtere Ausgangslage bzw. eine höhere diastolische Funktionseinschränkung aufwiesen als die männlichen Teilnehmer. Zwar ist dieser Unterschied nicht signifikant, jedoch wurde in anderen Studien ein ähnliches Ergebnis festgestellt. Schon 1998 fanden Gardin et al. im Rahmen der “Cardiovascular Health Study“ heraus, dass sowohl das maximal frühdiastolische, als auch das spätdiastolische Einstromprofil bei Frauen generell stärker beeinträchtigt ist als bei Männern (Gardin et al., 1998). Auch Bella et al. bestätigten diese Erkenntnisse (Bella et al., 2002).

Die höhere Prävalenz der HFpEF bei den Frauen wirft die Frage auf, woher diese höhere Prävalenz kommt und ob Frauen nicht nur häufiger, sondern auch früher symptomatisch sind als Männer. Außerdem ist es auch für kausale Behandlungsstrategien von Bedeutung, ob und inwieweit das weibliche Geschlecht negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf hat. Könnte man tatsächlich feststellen, dass betroffene Frauen früher und schwerer betroffen sind, hätte das nicht nur für die Therapie, sondern auch für die Prophylaxe der Erkrankung weitreichende Konsequenzen.

Der direkte Einfluss des Geschlechts auf die Pathophysiologie der HFpEF ist jedoch noch nicht ausreichend gut untersucht (Hogg et al., 2004). Möglicherweise könnten hormonelle Einflüsse und dabei vor allem die vielfältige Wirkung des Östrogens ein Grund für den geschlechtsspezifischen Verlauf der HFpEF sein (Regitz-Zagrosek et al., 2007). Dabei spielt laut Regitz-Zagrosek et al. vor allem die protektive Wirkung von Östrogen auf das kardiovaskuläre System bei prämenopausalen Frauen eine

Rolle. Neben einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes wirkt es auch direkt auf die Kardiomyozyten. Laut einer Studie von Jovanovic et al. schütze eine physiologische Konzentration von 17β -Östrogen Kardiomyozyten vor intrazellulärer Calciumüberladung, die durch hypoxiebedingte Reoxygenierung induziert werde (Jovanovic et al., 2000). Zu starke Calciumbelastungen würden demnach intrazellulär zu einer erhöhten Vulnerabilität des Herzens führen. Prämenopausale Frauen seien deshalb besser vor ischämischen Herzerkrankungen geschützt. Zwar würden sich bei beiden Geschlechtern eine ähnlich große Anzahl an Östrogenrezeptoren im Herzen befinden (Regitz-Zagrosek et al., 2005), für die optimale Wirkung scheint jedoch mehr die Interaktion zwischen Hormon und Herzzelle ausschlaggebend zu sein (Jovanovic et al., 2000). Bei Frauen sei demnach das Zusammenspiel zwischen hormonellen Faktoren und Calciumhaushalt der Kardiomyozyten ein wesentlicher Faktor, der bei der Entstehung kardialer Erkrankungen zu bedenken sei.

Zudem würden Östrogene die Expression von NO-Synthasen beeinflussen, wodurch prämenopausale Frauen wahrscheinlich höhere NO-Level besitzen (Regitz-Zagrosek, 2006; Regitz-Zagrosek et al., 2007). NO sei ein wichtiger Botenstoff, der nicht nur die Vasodilatation moduliert, sondern auch einen frühen Relaxationsbeginn fördert (Paulus, 2000). Reduzieren sich die Östrogenspiegel nach der Menopause, so würde auch dieser Schutzmechanismus wegfallen. Damit wäre ein weiterer Erklärungsansatz für geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Entwicklung eines insuffizienten Herzens gegeben.

Für die kardiale Dehnungsfähigkeit spiele zudem die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix eine zentrale Rolle. Schon seit über 20 Jahren ist bekannt, dass strukturelle Veränderungen im Bindegewebe für ventrikuläre Relaxationsstörungen verantwortlich seien (Kato et al., 1995). Dieser Prozess könne durch Östrogen aufgehalten werden, indem die Fibroblastenproliferation bzw. die Kollagensynthese gestoppt werde (Regitz-Zagrosek et al., 2007). Dieser Prozess werde zudem durch die Down-Regulation des RAAS Systems in prämenopausalen Frauen unterstützt. Dabei sei laut Regitz-Zagrosek et al. das Angiotensin ein wichtiger Proliferationsstimulus für Fibroblasten (Regitz-Zagrosek et al., 2007)

Werden diese protektiven Faktoren des Östrogens postmenopausal geringer, wird das Herz laut der zitierten Studien vulnerabler. Da sich in unserem Kollektiv die meisten Frauen in der postmenopausalen Phase befanden, könnte die schlechtere

Ausgangslage der HFpEF, die sich in einem höheren E/e´medial zeigte, unter anderem auf hormoneller Ebene begründet sein.

Eine weitere Ursache für das Auftreten geschlechtsspezifischer Unterschiede der HFpEF bzw. der schlechteren echokardiographischen Flussprofile der Frauen könnte durch die Interaktion einzelner Komorbiditäten erklärt werden. Die individuelle Konstellation an Risikofaktoren bedingt das Ausmaß an pathophysiologischen Folgen auf das kardiovaskuläre System. So könnten bei Frauen durch das Übergewicht in Kombination mit der Hypertonie Schäden auf Zellebene vorliegen, die die Entstehung einer HFpEF eher begünstigen als bei den Männern, die in dieser Studie vor allem durch das Rauchen und die Hypertonie vorbelastet sind. Auch ein einzelner Risikofaktor könnte bei den Geschlechtern unterschiedlich schwere Auswirkungen für den Krankheitsverlauf haben. Die Hypertonie ist bekanntermaßen eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung der HFpEF. Auch in unserem Kollektiv tritt die Hypertonie als häufigster Risikofaktor bei beiden Geschlechtern auf. Bei den Frauen war sie mit 89% sogar noch ein wenig häufiger vertreten als bei den Männern mit 82%. Fakt ist, dass ein langjähriger, unbehandelter Bluthochdruck zu einer chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels führt. Es resultiert ein hypertrophes Ventrikelmyokard, das nach und nach durch Vergrößerung einzelner Herzzellen entsteht. Einige Studien haben dabei belegt, dass sowohl die Schwere dieser reaktiven Hypertrophie als auch die Ausprägungsform bei Frauen und Männern unterschiedlich ist. Beispielsweise fanden Krumholz et al. in den 90er Jahren im Rahmen der Framingham Offspring Studie heraus, dass eine isolierte systolische Hypertonie bei Frauen ein höheres Risiko für die linksventrikuläre Hypertrophie mit sich bringt als bei Männern (Krumholz et al., 1993). Frauen neigen laut dieser Studie tendenziell eher zu einer erhöhten linksventrikulären Masse, die weniger durch Dilatation, sondern mehr durch eine erhöhte Wanddicke entsteht. Männer dagegen wiesen zwar auch eine erhöhte linksventrikuläre Masse auf, diese sei aber eher durch Dilatation und weniger durch eine erhöhte Wanddicke bedingt. Damit unterscheiden sich laut Krumholz et al. die geometrischen Eigenschaften einer Hypertrophie bei beiden Geschlechtern: Frauen würden demnach tendenziell eher eine konzentrische, Männer eine exzentrische Hypertrophie als Antwort auf eine langjährige Hypertonie entwickeln. Zudem sei diese Art der Hypertrophie bei Frauen vor allem durch das gleichzeitige Auftreten von Übergewicht begünstigt (Kuch et al., 1998). Diese Annahme wurde jedoch 2002 von Bella et al. in der "HyperGen Study"

nicht bestätigt (Bella et al., 2002). Hier wurden 839 Frauen und 515 Männer mit Bluthochdruck einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen, in der sich zwar bei Frauen höhere Geschwindigkeiten für E bzw. A zeigten, sich jedoch tendenziell eher eine exzentrische Hypertrophie präsentierte. Dabei war die relative Wanddicke, die ja entscheidend ist für eine funktionstüchtige Relaxation, bei beiden Geschlechtern gleich groß. Allerdings waren die Patienten bei Bella et al. jünger und litten nicht an einer Herzinsuffizienz. Ob unterschiedliche geometrische Eigenschaften als Folge einer langjährigen Hypertonie nun wirklich geschlechtsspezifische Auswirkungen für die HFpEF haben, bleibt noch ungewiss.

Die Ergebnisse der EX-DHF Studie lassen vermuten, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Schwere einer HFpEF gibt, die sich sowohl echokardiographisch, als auch klinisch präsentieren. Erklärt werden kann dies unter anderem durch die geschlechtsspezifische Auswirkung der jeweiligen Grunderkrankung bzw. Risikofaktoren auf molekularer Ebene. Aber auch das Zusammenspiel hormoneller Faktoren könnte den unterschiedlichen Ausprägungsgrad der HFpEF bei Männern und Frauen bedingen.

5.1.2.2 Follow up

Im Vergleich zum vorherigen Abschnitt wurde bei dieser Auswertung nur die Trainingsgruppe betrachtet. Es trainierten 24 Frauen und 20 Männer (Tabelle 8, Abschnitt 4.1.2). Die Frauen wiesen zur Baseline einen durchschnittlichen Wert des E/e'_{medial} von $13,6 \pm 2,8$ auf, während bei den Männern ein Mittelwert von $11,7 \pm 3,5$ zur Baseline gemessen wurde. Diese Ergebnisse verdeutlichen erneut, dass die Frauen echokardiographisch eine größere diastolische Funktionseinschränkung aufwiesen und erklärt unter anderem womöglich die größere Beschwerdesymptomatik, die von den Frauen angegeben wurde. Bei Betrachtung der echokardiographischen Parameter im Verlauf zeigten die Frauen innerhalb der Trainingsgruppe eine signifikante Verbesserung des durchschnittlichen E/e'_{medial} Verhältnis um $1,9 \pm 2,4$. Sie erreichten ein Mittelwert des E/e'_{medial} von $11,6 \pm 2,0$. Das bedeutet, dass die Steifheit des Herzens bzw. die damit verbundenen echokardiographischen Einstromprofile durch dreimonatiges Training signifikant verbessert werden kann. Bei den Männern ist eine noch größere Verbesserung des

E/e´medial von $2,6 \pm 2,6$ zu verzeichnen. Zur Baseline wurde hier ein Mittelwert des E/e´medial von $11,7 \pm 3,5$ gemessen, im Follow up lag er bei $9,1 \pm 2,3$. Im direkten Vergleich zeigt sich bei den Männern somit ein größeres Potential diesen Wert durch Training positiv zu beeinflussen. Es ist jedoch von entscheidender Bedeutung, dass nach Interpretation dieser Ergebnisse auch Frauen mit einer HFpEF signifikant von kontrolliertem Training profitieren können und sich innerhalb der Gruppe signifikant verbesserten. Aus den Daten der EX-DHF Pilotstudie von Edelmann et al. wurde nach dreimonatigem Training eine Differenz des E/e´medial der Trainingsgruppe von 2,3 gemessen (Edelmann et al., 2011). Die insgesamt 44 Teilnehmer der Trainingsgruppe wiesen zur Baseline einen Wert von 12,8 auf und erreichten im Follow up ein E/e´medial von 10,5. Es zeigt sich, dass sich das allgemeine Verbesserungspotential der gesamten Trainingsgruppe nicht nur durch das Leistungspotential der Männer, sondern auch der Frauen zusammensetzt. Damit ist ein kombiniertes Kraftausdauertraining für beide Geschlechter eine effektive Therapiemaßnahme.

5.1.3 Diskussion der spiroergometrischen Parameter

5.1.3.1 Baseline

Bei den spiroergometrischen Daten bestanden bereits zur Baseline signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs zeigten sich deutlich höhere peakVO₂ Werte bei den Männern. Tabelle 7 aus Abschnitt 4.1.1.4 ist zu entnehmen, dass die Männer zur Baseline einen Mittelwert der peakVO₂ von $19,1 \pm 4,8$ ml/min/kg aufwiesen und die Frauen mit einer Differenz von 5,2 ml/min/kg deutlich übertrafen. Auch die maximale Wattzahl sowie die Gehstrecke waren bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen. Dies ist wahrscheinlich auf den höheren Muskelanteil der Männer und der damit verbundenen höheren arteriovenösen Sauerstoffdifferenz zurückzuführen, aus der sich die peakVO₂ zusammensetzt.

Bei Betrachtung der Auswertungen in der Trainingsgruppe aus Tabelle 8 in Abschnitt 4.1.2. bestätigt sich die etwas schwächere Ausgangslage bezogen auf die Leistungsfähigkeit der weiblichen Teilnehmerinnen. Der Mittelwert für peakVO₂

betrug bei den Frauen zur Baseline $13,9 \pm 3,3$ ml/min/kg und $18,6 \pm 5,1$ ml/min/kg bei den Männern. Der Gruppenunterschied für die peakVO₂ zur Baseline ist dabei auf einem Niveau von 0,05 signifikant und bestätigt die vorherigen Daten aus dem Gesamtkollektiv.

Aus den Ergebnissen lässt sich daher schließen, dass die Leistungsfähigkeit der Frauen zu Beginn der Studie deutlich geringer war als bei den Männern.

5.1.3.2 Follow up

Im folgenden Abschnitt wird erneut nur die Trainingsgruppe fokussiert. Nach dreimonatigem Kraftausdauertraining verbesserten sich sowohl die Frauen, als auch die Männer hinsichtlich der durchschnittlichen peakVO₂ signifikant (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 4.1.2.). Die gesamte Trainingsgruppe der EX-DHF Pilotstudie von Edelmann et al. verbesserte sich im Follow up um durchschnittlich 2,6 ml/min/kg (Edelmann et al., 2011). Dieses Ergebnis setzt sich dabei aus der Leistungssteigerung beider Geschlechter zusammen. Im direkten Vergleich zu den Männern fällt ein durchschnittlich niedrigerer Ausgangs- und Endwert der Frauen auf. Trotzdem verbesserten die Frauen ihre maximale Sauerstoffaufnahme durch körperliches Training innerhalb ihrer Gruppe signifikant.

Es gibt Hinweise darauf, dass Männer zu einer höheren Trainingsadaptation fähig seien, wie eine Studie von Duscha et al. zeigt. Anatomische und physiologische Unterschiede seien demnach der Grund für eine schlechtere muskuläre Adaptation bei Frauen. Dabei spiele neben oxidativen Enzymen auch die Kapillardichte eine Rolle bei Anpassungsvorgängen einer veränderten peakVO₂ (Duscha et al., 2001). Inwieweit dieser Unterschied bei der HFpEF allerdings eine Rolle spielt, wurde noch nicht beschrieben. Anhand der ausgewerteten Daten war jedoch eine signifikante Leistungssteigerung beider Geschlechter zu verzeichnen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich in der Trainingsgruppe sowohl Männer als auch Frauen signifikant und unabhängig voneinander verbesserten. Sowohl der Mittelwert für die peakVO₂ als Ausdruck der Leistungsfähigkeit, als auch das durchschnittliche E/ e' medial Verhältnis war innerhalb beider Subgruppen auf dem Signifikanzniveau von 0,001 nach dreimonatigem Training signifikant

verbessert. Die Ergebnisse der Trainingsgruppe, die von Edelmann et al. veröffentlicht wurden, setzen sich damit aus der Leistungssteigerung beider Geschlechter zusammen. Ein kombiniertes körperliches Kraftausdauertraining hat damit sowohl bei Männern, als auch bei Frauen nicht nur einen positiven Einfluss auf die diastolische Funktion, sondern auch auf die maximale Leistungsfähigkeit.

5.2 Diskussion der altersabhängigen Subgruppen

5.2.1 Diskussion der anamnestischen und klinischen Daten zur Baseline

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte eines dreimonatigen Kraftausdauertrainings sowohl bei jüngeren, als auch bei älteren Patienten mit HFpEF zu untersuchen. Um eine optimale Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden anamnestische und klinische Daten der festgelegten Altersklassen berücksichtigt.

Wie bereits erwähnt, ist das Alter ein eigenständiger Risikofaktor für die chronische Herzinsuffizienz und ist in hohem Maße mit der HFpEF assoziiert (Brouwers et al., 2013). Jedoch ist diese Erkrankung nicht nur bei älteren Menschen zu finden. Bei dem festgelegten Einschlusskriterium dieser Studie auf ein Mindestalter von 47 Jahren, gab es insgesamt zwei Männer und eine Frau, die das 50. Lebensjahr noch nicht erreichten. Das war in diesem Kollektiv ein Anteil von 4,7%. Bei den unter 60 Jährigen lag der Anteil in unserem Kollektiv bei 26,6%. Insgesamt nahmen Patienten zwischen 47 und 77 Jahren teil, der mittlere Altersdurchschnitt lag bei 65 Jahren. Es stellt sich die Frage, ob sich die HFpEF bei jüngeren Patienten mit anderen Symptomen präsentiert oder ob anamnestische und klinische Daten im Vergleich zu älteren Betroffenen stark voneinander abweichen. Um das herauszufinden, wurden Daten der Baseline zweier Altersklassen getrennt ausgewertet. Der Median des Gesamtkollektivs von 66 Jahren bildete die Grenze zwischen den Subgruppen. Somit bestand die jüngere Gruppe lediglich aus Patienten, die nicht älter als 66 Jahre alt waren, die ältere Gruppe definierte sich dagegen durch ein Mindestalter von 67 Jahren. Bei annähernd gleicher Teilnehmeranzahl lag der Altersdurchschnitt beider Subgruppen somit gerundet elf Jahre auseinander (siehe Tabelle 9 im Abschnitt 4.2.1.2.).

Die Vermutung, dass die Anzahl der Symptome einer HFpEF in der älteren Gruppe häufiger angegeben werden, konnte in diesem Kollektiv nicht bestätigt werden. Prozentual kamen nur die Ruhedyspnoe und die Nykturie häufiger bei den älteren Teilnehmern vor, die meisten anderen der aufgelisteten Symptome aus dieser Tabelle traten vergleichsweise häufiger bei der jüngeren Gruppe auf. Dabei fällt vor allem die Häufigkeitsverteilung der Müdigkeit bzw. der Leistungsschwäche auf, die von über zwei Dritteln aller jüngeren Teilnehmer angegeben wurde. Auch von der Belastungsdyspnoe und der Nykturie waren weit über die Hälfte aller Teilnehmer beider Subgruppen betroffen. Gerade weil die Gruppenunterschiede nicht signifikant waren, liegt die Vermutung nahe, dass sich die HFpEF bei jüngeren Patienten klinisch ähnlich manifestiert, bzw. sogar stärkere Symptome auslöst. Auf der einen Seite könnte dies daran liegen, dass jüngere Patienten eine höhere Alltagsaktivität betreiben und dadurch beispielsweise die Belastungsintoleranz in Form einer Belastungsdyspnoe früher wahrgenommen wird. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Ursache der Symptome möglicherweise nicht nur allein durch die HFpEF verursacht wird, sondern zusätzlich durch weitere Begleiterkrankungen und dem individuellen Risikoprofil hervorgerufen werden kann.

Bei der körperlichen Untersuchung waren deutliche Gruppenunterschiede zu erkennen. Sowohl der Taillen- als auch der Hüftumfang war in der jüngeren Gruppe durchschnittlich höher als bei älteren Teilnehmern, was sich auch in den signifikant höheren BMI-Werten der jüngeren Gruppe widerspiegelt (32,6 kg/m² vs. 29,1 kg/m², siehe Tabelle 10 in Abschnitt 4.2.1.2.). Auch das Gewicht war bei der älteren Subgruppe vergleichsweise signifikant reduziert. Dadurch wird deutlich, dass sich die HFpEF bei zusätzlichen Risikofaktoren wie der hier beschriebenen Adipositas schon in jüngeren Jahren klinisch stärker manifestiert.

Bei der Medikamenteneinnahme ist zwischen beiden Subgruppen keine einheitliche Verteilung erkennbar. Die meisten der aufgelisteten Medikamente aus Tabelle 11 in Abschnitt 4.2.1.2 wurden prozentual annähernd gleich häufig eingenommen. Lediglich bei der Einnahme von ASS gab es einen deutlicheren Gruppenunterschied (35,5% bei den älteren und 15,2% bei den jüngeren), der jedoch nicht signifikant war. Es ist festzustellen, dass die Senkung einer bestehenden Hypertonie in beiden Gruppen ein zentraler Behandlungsansatz zu sein scheint. In unserem Kollektiv war die Hypertonie in beiden Altersklassen annähernd gleichhäufig vertreten. Dies

bestätigt auch die prozentuale Verteilung der angegebenen Risikofaktoren in Tabelle 14 in Abschnitt 4.2.1.4. Die Hypertonie war mit 85% bei der jüngeren und 87% bei der älteren Gruppe als häufigster Risikofaktor vertreten. Dies lässt die Vermutung zu, dass auch die Hypertonie bei der Entstehung der HFpEF eine entscheidende pathophysiologische Rolle spielt. Außerdem fällt auf, dass die prozentuale Verteilung der Hyperlipidämie, des Myokardinfarktes in der Familie vor dem 60. Lebensjahr und der Raucher bzw. Ex-Raucher in der jüngeren Gruppe deutlich höher war. Lediglich der Diabetes mellitus kommt mit durchschnittlich angegebenen 16% häufiger bei der älteren Gruppe vor. Dies unterstützt trotz nicht signifikanter Gruppendifferenzen die bereits erwähnte Hypothese, dass sich die Entstehung einer HFpEF bei jüngeren Patienten aufgrund eines größeren Risikoprofils früher manifestieren könnte.

5.2.2 Diskussion der echokardiographischen Parameter

5.2.2.1 Baseline

Zunächst wurde die Ausgangslage zur Baseline aus dem Gesamtkollektiv betrachtet und dabei zwischen den beiden bereits genannten Altersklassen unterschieden. Tabelle 13 aus Abschnitt 4.2.1.3. zeigt die echokardiographischen Parameter aller Teilnehmer aus dem Gesamtkollektiv. Zunächst fällt auf, dass beide Altersgruppen bei gleichzeitig gut erhaltener Pumpfunktion Einschränkungen der diastolischen Funktion aufwiesen. Dies ist vor allem am E/e´medial zu erkennen. Die jüngere Gruppe wies dabei den Mittelwert des E/e´medial von $12,5 \pm 3,3$ auf, die ältere den Durchschnittswert von $13,5 \pm 4,0$. Vergleicht man diese Werte mit Daten gleichaltriger herzgesunder Probanden aus der Literatur, stellt man eine deutliche Differenz fest. In der Studie von Tan et al. im Jahre 2009 wies die gesunde Kontrollgruppe, die im Durchschnitt ein Alter von 70 Jahren hatte, ein Verhältnis des E/e´medial von $8,2 \pm 2,0$ auf (Tan et al., 2009). Die ältere Subgruppe unserer Studie, die ebenfalls einen Altersdurchschnitt von 70 Jahre hatte, lag zur Baseline bei $13,5 \pm 4,0$.

Aber auch die jüngere Gruppe unserer Studie, die im Mittel 59 Jahre alt war, hatten mit einem E/e´medial von $12,5 \pm 3,3$ deutlich erhöhte Werte. Der Gruppenunterschied beider Altersklassen war dabei zwar nicht signifikant, jedoch zeigte sich eine deutliche Zunahme des E/e´medial bei den älteren Teilnehmern, was bedeutet, dass die diastolische Funktion im Alter weiter abnimmt bzw. die Steifigkeit des Herzens zunimmt. Dies spiegelte sich auch im e´medial wider, die bei den Patienten über 66 Jahre zur Baseline signifikant reduziert war ($5,2$ vs. $6,0$). Diese Tendenz kann auch durch die Werte der isovolumetrischen Relaxationszeit sowie am Verhältnis E/A aus Tabelle 13 gezeigt werden.

Um den Zusammenhang zwischen der Schwere der HFpEF und dem Alter noch deutlicher darzustellen, wurde die Korrelation nach Pearson berechnet. Tabelle 15 in Abschnitt 4.2.1.5. zeigt die Korrelation zwischen dem durchschnittlichen Mittelwert des E/e´medial in der Baseline des Gesamtkollektivs und dem Alter. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation von 0,315. Abbildung 8 stellt die dazu passende Gerade dar, die mit dem Alter steil nach oben ansteigt. Das bedeutet, dass die Werte für E/e´medial und damit die linksventrikulären enddiastolischen Druckwerte bei

Patienten mit HFpEF mit dem Alter stark zunehmen. Dies würde bedeuten, dass nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch der Altersprozess allein einen großen Einfluss auf die diastolische Funktion hat. Je früher ein Patient an der HFpEF erkrankt, desto weiter scheint die Erkrankung mit dem Alter fortzuschreiten. Erst im Jahr 2016 haben Liu et al. gezeigt, dass das E/A Verhältnis bei gesunden Personen über 70 Jahren im Vergleich zu Personen unter 50 Jahren deutlich langsamer ist. Auch beim E/e' medial wurden bei älteren gesunden Teilnehmern im Vergleich zu jüngeren Probanden signifikant höhere Durchschnittswerte festgestellt (Liu et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl jüngere, als auch ältere Patienten der EX-DHF Pilotstudie im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollen deutlich schlechtere echokardiographische Parameter aufwiesen und die Schwere der Erkrankung mit dem Alter weiter zunimmt.

5.2.2.2 Follow up

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Trainingsgruppe im Follow up diskutiert. Um den Einfluss des körperlichen Kraftausdauertrainings auf die erhöhten Druckbedingungen im linken Ventrikel zu untersuchen, hat Edelman et al. das Verhältnis von E/e' medial sowohl zur Baseline, als auch im Follow up innerhalb der Trainingsgruppe untersucht. Es zeigte sich nach drei Monaten eine signifikante Reduktion dieses Parameters um 2,3 (von durchschnittlichen 12,8 zur Baseline auf 10,5 im Follow up) (Edelman et al., 2011). Dass dieser Effekt sowohl bei jüngeren, als auch bei älteren Patienten bestand, zeigt Tabelle 16 im Abschnitt 3.2.2. des Ergebnisteils. Die jüngere Gruppe wies einen mittleren Wert des E/e' medial von $12,2 \pm 2,7$ zur Baseline auf. Dieser lag im Vergleich zu den älteren Patienten um eine Einheit niedriger, die bei einem Mittelwert von $13,2 \pm 3,6$ lagen. Dies unterstreicht die Ergebnisse der Korrelation aus Abbildung 8 in Abschnitt 4.2.1.5 und zeigt erneut, dass in diesem Kollektiv die älteren Patienten einen höheren Grad der Relaxationsstörung aufzeigten als die jüngere Patientengruppe. Nach drei Monaten Training verbesserte sich die ältere Gruppe hinsichtlich des E/e' medial um durchschnittlich $2,8 \pm 2,7$ und verbesserte sich damit auf $10,4 \pm 2,7$. Diese Differenz war signifikant und im Vergleich zur jüngeren Gruppe deutlich größer. Patienten unter

67 Jahre wiesen einen Durchschnittswert von $10,6 \pm 2,2$ im Follow up auf und zeigten eine Veränderung im Vergleich zur Baseline um $1,6 \pm 2,2$. Auch diese Verbesserung war mit 0,004 auf einem Niveau von 0,05 signifikant. Jedoch ergab sich im direkten Vergleich der Änderung des Parameters kein signifikanter Gruppenunterschied. Obwohl die Patienten der älteren Subgruppe zu Beginn höhere linksventrikuläre Drücke aufwiesen, konnten sie ihren Durchschnittswert für das E/e' medial nach effektivem Kraftausdauertraining auf das gleiche Niveau absenken wie die jüngeren Teilnehmer und unterboten diese sogar um 0,2. Damit wird bestätigt, dass eine Trainingstherapie nicht nur für jüngere Patienten effektiv ist, sondern gerade auch Patienten höheren Alters einen enormen Profit erwerben. Dies ist die erste Untersuchung, die den Effekt eines körperlichen Trainings bei Patienten mit HFpEF in unterschiedlichen Alterskategorien analysiert hat.

5.2.3 Diskussion der spiroergometrischen Parameter

5.2.3.1 Baseline

Im Fokus der spiroergometrischen Parameter steht der Endpunkt peakVO₂, der bei Patienten mit HFpEF im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen deutlich reduziert ist, was schon mehrere Studien belegten. Kitzman et al. beschrieben bereits im Jahre 1991 eine starke Reduktion der peakVO₂ bei Patienten mit HFpEF. Im Vergleich zu zehn gesunden Probanden mit einem Durchschnittswert von 22,7 ml/min/kg wurde bei sieben erkrankten Patienten ein mittlerer Wert von 11,6 ml/min/kg und damit eine Reduktion um fast 50% der Leistungsfähigkeit festgestellt (Kitzman et al., 1991). Bei einer Studie von Tan et al. wurden 56 Patienten mit der Diagnose einer HFpEF im Alter von mittleren 72 Jahren eingeschlossen und weiteren 27 gesunden Probanden gegenübergestellt. Es ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied der peakVO₂ von 30,9 ml/min/kg bei der gesunden Vergleichsgruppe und 17,9 ml/min/kg bei den erkrankten Patienten (Tan et al., 2009). Neben zahlreichen neueren Studien (Bhella et al., 2011; Haykowsky et al., 2013) bestätigen auch die Ergebnisse der EX-DHF Pilotstudie, dass die maximale Sauerstoffaufnahme bzw. die Leistungsfähigkeit zur Baseline bei Patienten mit HFpEF im Vergleich zu gleichaltrigen, herzgesunden Probanden deutlich herabgesetzt ist.

Die Daten aus Tabelle 14 in Abschnitt 4.2.1.4. zeigen zur Baseline einen Mittelwert von $16,1 \pm 4,8$ ml/min/kg bei der jüngeren Gruppe und den Durchschnittswert von $16,4 \pm 4,8$ ml/min/kg bei den älteren Teilnehmern. Wie bereits erwähnt, setzt sich die $peakVO_2$ aus dem HMV und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz zusammen. Das HMV ist wiederum das Produkt aus HF und SV. Bei Patienten mit HFpEF ist das SV trotz erhaltener LVEF durch die Relaxationsstörung deutlich vermindert. Dadurch nimmt das HMV ab, wodurch die Leistungsfähigkeit laut Borlaug maßgeblich von peripheren Faktoren wie der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz der Muskulatur abhängen würde (Borlaug, 2014). Wären diese Mechanismen durch die HFpEF ebenfalls beeinträchtigt und sind damit alle vorhandenen Kompensationsmechanismen erschöpft, wird der Körper nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Dies zeigt sich dann als Belastungsdyspnoe. Laut Haykowsky et al. sei die reduzierte Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HFpEF auf periphere Defizite in der Skelettmuskulatur zurückzuführen. In seiner Studie korreliert die $peakVO_2$ direkt mit der prozentualen Muskelmasse der Beine und ist bei betroffenen Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe deutlich reduziert (Haykowsky et al., 2013). Vermutlich seien also neben Defiziten der kardialen Leistung auch Einschränkungen der kapillaren Sauerstoffextraktion bzw. eine muskuläre Minderperfusionen für die charakteristische Belastungsintoleranz verantwortlich. Auch die Studie von Bhella et al. (Bhella et al., 2011) zeigt, dass sich hinter reduzierten Werten der $peakVO_2$ ein geschädigter oxidativer Muskelmetabolismus verbirgt.

Vergleicht man die beiden Altersgruppen zur Baseline miteinander, so fällt zwar auf, dass die ältere Gruppe mit der maximalen Wattzahl durchschnittlich unter dem Mittelwert der jüngeren Gruppe lag, die $peakVO_2$ der älteren Teilnehmer jedoch um $0,3$ ml/min/kg über dem Mittelwert der Jüngeren lag. Um den Zusammenhang zwischen dem Alter und der maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. der Leistungsfähigkeit genauer darzustellen, wurde auch hier die Korrelation nach Pearson berechnet. Dazu wurde der Mittelwert der $peakVO_2$ des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Baseline verwendet. Tabelle 15 in Abschnitt 4.2.1.5. zeigt eine schwach negative Korrelation von $-0,048$. Der Abbildung 9 des Ergebnisteils ist eine nahezu horizontale Gerade mit nur leichter Absenkung zu entnehmen. Dies bedeutet, dass sich in unserer Studienpopulation die Leistungsfähigkeit im Laufe des fortschreitenden Alters nur leicht absenkt. Auf den ersten Blick erscheint dies

unverständlich, denn abhängig von Geschlecht, Alter und Trainingszustand nimmt die peakVO₂ physiologisch eher ab. Jedoch hängt bei diesem Kollektiv die Einschränkung der Leistungsfähigkeit vermutlich weit mehr als nur von altersphysiologischen Prozessen ab. Bei gesunden Probanden wäre deshalb eine steilere Gerade mit größerer Absenkung zu erwarten. Die Patienten in unserem Kollektiv haben jedoch weitgehend altersunabhängig vergleichbare Ausgangswerte für die peakVO₂. Obwohl die maximale Leistungsfähigkeit aufgrund der bestehenden HFpEF in beiden Altersklassen herabgesetzt ist, sind in unserem Kollektiv kaum altersbedingte Differenzen festzustellen. Diese Ergebnisse bekräftigen daher die Annahme, dass die Einflüsse einer altersbedingten Abnahme der Belastungsfähigkeit bei bestehender HFpEF nicht mehr so stark ins Gewicht fallen. Gerade deshalb ist der Zusammenhang zwischen der peakVO₂ und dem Alter in dieser Studie auch nicht signifikant. Anders ausgedrückt ist die Belastungsintoleranz eines älteren Patienten mit HFpEF daher vermutlich eher von der Schwere der Erkrankung abhängig als von altersphysiologischen Mechanismen, die grundsätzlich ebenfalls zu einer eingeschränkten Leistung führen. Umso wichtiger ist eine geeignete Therapiestrategie, die sich sowohl speziell auf diese Erkrankung als auch auf die betroffenen Patienten ausrichtet.

5.2.3.2 Follow up

Edelmann et al. haben bereits klar zeigen können, dass die Trainingsgruppe ihre Leistungsfähigkeit nach dreimonatigem Kraftausdauertraining signifikant verbessern konnte. Die durchschnittliche peakVO₂ der trainierenden Patienten nahm um 2,6 ml/min/kg zu (von 16,1 ml/min/kg in der Baseline auf 18,7 ml/min/kg im Follow up) (Edelmann et al., 2011). Ein Ziel dieser Arbeit war es zu analysieren, inwieweit Patienten unterschiedlichen Alters von der Trainingstherapie hinsichtlich der maximalen Leistungsfähigkeit profitieren. Dazu wurden die Daten der Trainingsgruppe mit insgesamt 44 Patienten beider Alterskategorien ausgewertet (Tabelle 16 Abschnitt 3.2.2). Die Patienten der Gruppe unter/gleich 66 Jahre wiesen eine durchschnittliche peakVO₂ von 15,6 ± 5,2 ml /min/kg zur Baseline auf. Nach drei Monaten Training wurde dieser Wert um mittlere 2,3 ± 2,8 ml/min/kg verbessert und damit ein Durchschnittswert im Follow up von 17,9 ± 5,3 ml/min/kg erreicht. Diese

Veränderung war signifikant, fällt aber im Vergleich zu der älteren Patientengruppe deutlich kleiner aus. Mit einem Ausgangswert von $16,5 \pm 4,7$ ml/min/kg verbesserte sich die ältere Gruppe um durchschnittlich $3,1 \pm 2,6$ ml/min/kg und wies nach drei Monaten somit einen Mittelwert von $19,5 \pm 5,7$ ml/min/kg auf (siehe Tabelle 16 Abschnitt 4.2.2.). Damit ist bei der älteren Gruppe nicht nur ein größerer Durchschnittswert zur Baseline, sondern auch ein größerer Zuwachs nach drei Monaten zu verzeichnen. Auch die Änderung innerhalb der älteren Gruppe war signifikant. Beide Gruppen profitierten damit in signifikantem Ausmaß von einer dreimonatigen Trainingstherapie. Tendenziell war dieser Profit bei den älteren Teilnehmern noch größer, was sich aber durch die fehlende Signifikanz der Gruppenunterschiede nicht beweisen lässt. Dennoch zeigt sich auch im Vergleich zur EX-DHF Pilotstudie von Edelmann et al., dass die ältere Patientengruppe ihre Leistungsfähigkeit in größerem Ausmaß steigern konnte als der Durchschnitt der gesamten Trainingsgruppe (Edelmann et al., 2011)

Auch in anderen wissenschaftlichen Arbeiten, in der ältere Patienten mit HFpEF trainierten, wurde eine Verbesserung der peakVO₂ festgestellt. In einer Studie von Haykowsky et al. trainierten 22 Patienten mit der Diagnose einer HFpEF und einem Durchschnittsalter von 69 Jahren. Nach viermonatigem Ausdauertraining wurde ein Zuwachs von 2,3 ml/min/kg verzeichnet (von 14,0 ml/min/kg zur Baseline auf 16,3 ml/min/kg im Follow up). Erklärt wurde diese Verbesserung durch eine vergrößerte periphere arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (Haykowsky et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nicht nur die jüngeren Patienten für den enormen Leistungszuwachs hinsichtlich der peakVO₂ in der gesamten Trainingsgruppe verantwortlich waren, sondern auch gerade die älteren Teilnehmer enorm von einer Trainingstherapie profitierten und maßgeblich für das Gesamtergebnis von Edelmann et al. in Betracht kamen. Möglicherweise haben ältere Patienten mit HFpEF ein noch größeres Potenzial als jüngere, die Leistungsfähigkeit durch körperliches Training zu beeinflussen. Dies könnte daran liegen, dass jüngere Patienten von Anfang an genetisch vorbelastet sind oder durch weitere Komorbiditäten eingeschränkter sind. Welche Mechanismen jedoch für den unterschiedlichen Leistungszuwachs bei Patienten mit HFpEF in unterschiedlichen Altersgruppen verantwortlich sind, ist in zukünftigen Studien zu analysieren.

5.3 Diskussion der diabetesbezogenen Subgruppen

5.3.1 Prävalenz

In zahlreichen Studien der letzten dreißig Jahre hat sich herauskristallisiert, dass der Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist. Dies gilt sowohl für die Herzinsuffizienz mit erhaltener, als auch mit eingeschränkter LVEF (MacDonald et al., 2008).

Nachdem zwei nicht zu beeinflussende Risikofaktoren bei Patienten mit HFpEF untersucht wurden, fokussiert der letzte Abschnitt dieser Studie eine eigene Komorbidität, deren Ausmaß auf die Herzinsuffizienz Bestandteil zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten bleibt. Die Prävalenz bei Diabetikern mit HFpEF ist in der Literatur mit etwa 36-46% beschrieben (Owan et al., 2006, Lindman et al., 2014) und ist damit fast doppelt so hoch wie bei Patienten ohne HFpEF. Unabhängig von der LVEF gehe das Vorhandensein beider Komorbiditäten nicht nur mit einer höheren Hospitalisierungsrate, sondern auch mit einer höheren Mortalität einher (MacDonald et al., 2008). Dies konnte auch die Studie von Aguilar et al. bestätigen, in der der Diabetes mellitus mit einem 68%igem Risiko für eine durch Herzinsuffizienz bedingte Krankenhauseinweisung einherging (Aguilar et al., 2010). Gerade deshalb ist es so wichtig, Patienten bei gleichzeitigem Auftreten beider Entitäten als besondere Risikogruppe zu werten. Doch bevor die dafür geeigneten Therapiemaßnahmen gefunden werden können, ist es sinnvoll, Diabetiker mit HFpEF zunächst separat von Nicht-Diabetikern mit HFpEF zu betrachten, damit Besonderheiten aufgegriffen werden und beide Entitäten im Therapieplan berücksichtigt werden können. Bei Betrachtung von Tabelle 17 in Abschnitt 4.3.1.1. ist festzustellen, dass die Anzahl der Diabetiker in unserem Kollektiv bei einem Altersdurchschnitt von 65 Jahren insgesamt bei 14% lag und damit im Vergleich zu anderen Studien, in der Patienten mit HFpEF untersucht wurden, tendenziell unterrepräsentiert waren. Beispielsweise zeigte sich in der wissenschaftlichen Arbeit von MacDonald et al. eine Prävalenz des Diabetes mellitus bei Patienten mit HFpEF von 28,3 % (MacDonald et al., 2008).

5.3.2 Diskussion der anamnestischen und klinischen Daten zur Baseline

Tabelle 18 aus Abschnitt 4.3.1.2. ist zu entnehmen, dass von neun Diabetikern des Gesamtkollektivs insgesamt sechs weiblich waren und damit die Nicht-Diabetiker mit 67% anteilmäßig übertrafen. Bei annähernd gleichem Durchschnittsalter von 65 Jahren befanden sich alle Diabetiker in NYHA Klasse II und klagten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern durchschnittlich häufiger über Ödeme. Alle anderen angegebenen Symptome wurden prozentual häufiger bei den Nicht-Diabetikern angegeben, wobei die jeweiligen Gruppenunterschiede nicht signifikant waren. Schließlich ist festzustellen, dass es keine einheitliche Symptomkonstellation innerhalb beider Gruppen gab. Diese Ergebnisse decken sich auch mit anderen Studien, in denen Patienten mit HFpEF und Diabetes mellitus im Vergleich zu Nicht-Diabetikern analysiert wurden. Lindman et al. untersuchten im Rahmen der RELAX-Studie 216 Patienten mit beiden Entitäten und stellten fest, dass die klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz zwischen beiden Subgruppen annähernd gleichhäufig verteilt waren (Lindman et al., 2014).

Im Vergleich zur selben Studie von Lindman et al., in der die Diabetiker mit HFpEF jünger waren, einen höheren BMI aufwiesen und zu einem größeren Teil dem männlichen Geschlecht angehörten (Lindman et al., 2014), waren unsere Ergebnisse bezüglich der körperlichen Untersuchung nicht eindeutig. Bei einem höherem Frauenanteil in der Diabetikergruppe lag das durchschnittliche Gewicht und der BMI zwar etwas unter dem der Nicht-Diabetiker, jedoch war die waist-to-hip-ratio bei den Diabetikern etwas höher (0,95 vs. 0,92). Diese Ergebnisse decken sich nur bedingt mit den Daten anderer wissenschaftlichen Arbeiten. Beispielsweise wurden in der bereits zitierten Studie von Aguilar et al. insgesamt 987 Patienten mit HFpEF untersucht, unter denen sich 285 Diabetiker befanden. Diese waren im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mit HFpEF jünger und wiesen einen höheren Grad der Adipositas auf (Aguilar et al., 2010). Das insgesamt niedrigere Körpergewicht bei den Diabetikern unseres Kollektivs lässt sich vermutlich durch den höheren Frauenanteil bzw. durch die durchschnittlich geringere Körpergröße erklären.

Während der Blutdruck bei den Diabetikern geringfügig höher war als bei der Vergleichsgruppe, unterschieden sich die mittleren Herzfrequenzraten in Ruhe nur um einen Schlag pro Minute. In Zusammenschau dieser Daten wurden bei den

Diabetikern bezüglich konstitutioneller Voraussetzungen keine erheblichen Unterschiede zu Nicht-Diabetikern erfasst, sodass eine gute Vergleichbarkeit für die Auswertung der Trainingseffektivität gegeben ist.

Bezüglich des Medikamenteneinnahmeverhaltens, das aus Tabelle 20 in Abschnitt 4.3.1.2 zu entnehmen ist, waren jedoch deutlichere Differenzen zu erkennen. Von zwölf Medikamenten, die nicht zu den Insulinen oder den oralen Antidiabetika gehören, wurden neun der Medikamentengruppen häufiger von Diabetikern eingenommen als von Nicht-Diabetikern. Obwohl nur neun Patienten zur Gruppe der Diabetiker gehörten, wurden hier weitaus mehr Medikamente eingenommen. Dies lässt auf die Existenz weiterer Komorbiditäten bei den Diabetikern schließen. Dabei war die Gruppendifferenz nicht nur bei den oralen Antidiabetika und dem Insulin, sondern auch bei Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren auf dem Niveau von 0,05 signifikant. Dies spiegelte sich auch in der prozentualen Angabe der Hypertonie wider, die bei den Diabetikern häufiger angegeben wurde (Tabelle 21, Abschnitt 4.3.1.2.). Auch der Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr wurde von Diabetikern häufiger angegeben, während das Rauchen und die Hyperlipidämie häufiger bei Nicht-Diabetikern vertreten waren. Bezieht man die Ergebnisse von Lindman et al. und Aguilar et al. mit ein um Diabetiker mit HFpEF zu beschreiben, so lässt sich abschließend beurteilen, dass die Rate an Komorbiditäten weiterer Erkrankungen und vor allem die Hypertonie bei Diabetikern mit HFpEF viel häufiger vergesellschaftet ist als bei Nicht-Diabetikern mit einer HFpEF (Aguilar et al., 2010; Lindman et al., 2014).

5.3.3 Diskussion der echokardiographischen Parameter

5.3.3.1 Baseline

Das E/e´_{medial} war bei Diabetikern des Gesamtkollektivs zur Baseline deutlich höher als bei Nicht-Diabetikern. Tabelle 22 aus Abschnitt 4.3.1.3. ist zu entnehmen, dass die Diabetiker einen Durchschnittswert von $15,3 \pm 4,0$ aufwiesen und im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern mit $12,6 \pm 3,5$ deutlich höher lagen. Dieser Gruppenunterschied war auf dem Niveau von 0,05 signifikant. Das bedeutet, dass das Ausmaß der diastolischen Funktionseinschränkung bei Diabetikern signifikant

größer war und damit die Relaxationsfähigkeit des Herzens deutlich eingeschränkter war. Auch die Durchschnittswerte des E/e' medial zur Baseline bei den Daten von Edelmann et al. waren sowohl in der Trainingsgruppe mit $12,8 \pm 3,2$ als auch in der Kontrollgruppe mit $13,5 \pm 4,6$ niedriger (Edelmann et al., 2011). Allerdings ist die signifikante Gruppendifferenz zu den Nichtdiabetikern von 2,7 in dieser Arbeit vergleichbar mit den erhobenen Daten von Lindman et al. Dort lagen die Diabetiker sogar bei einem E/e' medial von 18,0, während die Nicht-Diabetiker bei 14,6 lagen (Lindman et al., 2014). Auch bei Baldi et al. im Jahre 2006 und bei From et al. 2010 wurde gezeigt, dass Diabetiker ein signifikant höheres E/e' medial und damit höhere linksventrikuläre Druckverhältnisse aufwiesen als Nicht-Diabetiker (Baldi et al., 2006; From et al., 2010). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Diabetiker mit einer HFpEF weitaus größere Relaxationsstörungen bzw. einen höheren Grad der myokardialen Steifheit aufweisen als Patienten ohne Diabetes mellitus. Laut From et al. sei ein erhöhter E/e' Wert bei Diabetikern unabhängig von anderen Begleiterkrankungen direkt mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie erhöhten Mortalitätsraten assoziiert (From et al., 2010).

Die Tatsache, dass Diabetiker im gezeigten echokardiographischen Befund deutlich schlechtere Ausgangswerte aufwiesen, wurde von der durchgeführten Korrelation nach Pearson aus Tabelle 24 aus Abschnitt 4.3.1.5. unterstützt. Auf einem Niveau von 0,05 korreliert der Diabetes mellitus signifikant positiv mit E/e' medial zur Baseline. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer diastolischen Funktionseinschränkung bzw. deren Schweregrad mit dem Auftreten eines Diabetes mellitus ansteigt. Da der Gruppenunterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern signifikant war, kann davon ausgegangen werden, dass der Diabetes mellitus unabhängig von altersbedingten Prozessen oder der körperlichen Konstitution einen negativen Effekt auf die diastolische Herzfunktion hat. Andersherum lässt diese Korrelation die Annahme zu, dass die Dauer eines Diabetes mellitus positiv mit der Schwere der diastolischen Funktionseinschränkung zusammenhängt. Kim et al. konnten bestätigen, dass Patienten mit einer Diabetesdauer über sieben Jahre signifikant höhere E/e' Werte aufwiesen, verglichen zu den Patienten, die im Mittel weniger als sieben Jahre an einem Diabetes mellitus erkrankt waren (Kim et al., 2012). Auch wurde bereits von Stahrenberg et al. festgestellt, dass die diabetische Stoffwechsellage, die durch einen OGTT ermittelt wurde, direkt mit der Schwere der diastolischen

Funktionseinschränkung (gemessen in E/e') assoziiert ist (Stahrenberg et al., 2010). Welche Mechanismen einer möglichen diabetesassoziierten diastolischen Dysfunktion jedoch zugrunde liegen, wurde noch nicht abschließend geklärt. Es gibt allerdings einige Hinweise auf pathophysiologische Korrelate einer kardialen Relaxationsstörung bei Diabetikern. Eine zentrale Rolle nimmt dabei laut mehreren wissenschaftlichen Arbeiten in der Literatur vor allem die Regulation des Calciumhaushaltes bzw. der Rücktransport ins sarkoplasmatische Retikulum für die aktive Relaxation ein. Lamberts et al. isolierten hierfür Gewebeproben aus dem rechten Vorhofmyokard und fanden heraus, dass trotz erhöhter SERCA2a- bzw. niedrigeren Phospholambanexpressionen eine verzögerte Relaxation und erhöhte E/e' Werte vor allem unter adrenerger Stimulation vorlagen (Lamberts et al., 2014). Laut Lamberts et al. seien erhöhte SERCA Expressionen am ehesten als Resultat eines versuchten Kompensationsmechanismus anzusehen. Außerdem wiesen die Diabetiker bei Lamberts et al. einen erhöhten Kollagengehalt und damit einen höheren Grad einer kardialer Fibrose auf, weshalb es trotz des Kompensationsmechanismus dennoch zu einer deutlich verlangsamten Relaxation kam. Im Gegensatz dazu sei der Calciumrücktransport bei einer diastolischen Funktionsstörung eher verlangsamt (Zile et al., 2002). Weiterhin wurde bei den Diabetikern von Lamberts et al. eine reduzierte Reaktion auf betaadrenerge Stimuli festgestellt, ohne dass Betarezeptoren jedoch vermindert waren. Dies wurde jedoch am ehesten im Rahmen der Betablockertherapie gewertet. Einen Anhalt für hypertrophe Veränderungen, Einschränkungen der Kontraktilität oder ein gestörter Frank-Starling-Mechanismus wurde dagegen nicht als Ursache für eine Relaxationsstörung beim Diabetiker angesehen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die untersuchten Patienten bei Lamberts et al. zuvor einem Bypasseingriff unterlagen und die diastolische Funktion der Diabetiker wahrscheinlich größtenteils ischämiebedingt ist. Auch können kleinste metabolische Veränderungen des Blutzuckerspiegels, Medikamenteneinnahmeverhalten oder Insulinschwankungen Veränderungen des Calciumhaushaltes bewirken, weshalb dieser Mechanismus laut den Daten der genannten Studien als alleinige Ursache einer diabetesassoziierten diastolischen Herzinsuffizienz wahrscheinlich nicht in Betracht kommt .

Eine weitere Besonderheit der HFpEF bei Diabetikern und ein Grund das im Vergleich zu Nicht-Diabetikern erhöhte E/e' medial könnte eine vermehrte Akkumulation von sogenannten AGEs, "Advanced glycation end products" sein

(Borbely et al., 2009; Zieman et al., 2004). Hierbei entstehen durch die nichtenzymatische Interaktion reduzierter Glukosemoleküle und Proteine über irreversible Verbindungen (Schiff'sche Base, Amadoriprodukt) irreversibel glykosierte Endprodukte (Zieman et al., 2004). Diese AGEs seien bei Patienten mit einer HFpEF mit einer erhöhten Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate assoziiert (Willemsen et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern in Bezug auf das E/e' medial wahrscheinlich ein bereits fortgeschrittenes Krankheitsstadium der HFpEF aufweisen. Dieses Wissen ist für die Beurteilung eines Trainingseffektes bei Diabetikern mit einer HFpEF essentiell.

5.3.3.2 Follow up

Um den Effekt eines dreimonatigen Kraftausdauertrainings auf die diastolische Funktion der Diabetesgruppe zu analysieren, wurde die Trainingsgruppe (N=44) fokussiert. Erneut wurde hier der signifikante Gruppenunterschied hinsichtlich des E/e' medial zwischen Diabetikern (N=7) und Nicht-Diabetikern (N=37) bereits vor dem Training ersichtlich (15,1 bei den Diabetikern und 12,3 bei den Nicht Diabetikern). Im Follow up verbesserten sich die sieben Diabetiker hinsichtlich des E/e' medial um durchschnittlich $4,3 \pm 2,7$ und erreichten damit einen Durchschnittswert im Follow up von $10,9 \pm 2,9$. Damit war dieser um nur 0,4 höher als der mittlere Wert im Follow up der Nicht-Diabetiker ($10,5 \pm 2,4$), die sich nach dem Training um durchschnittliche $1,83 \pm 2,3$ verbesserten. Das Potential, das E/e' medial durch körperliches Training positiv zu beeinflussen war demnach bei Diabetikern dieses Kollektives deutlich größer als bei Nicht-Diabetikern. Sowohl die Änderung innerhalb der Diabetikergruppe mit $p=0,006$ als auch der direkte Vergleich beider Subgruppen mit $p=0,018$ ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant. Dies bedeutet zwar, dass die Diabetiker einen schlechteren Ausgangswert und damit zunächst einen höheren Grad der diastolischen Funktionseinschränkung aufwiesen, sich jedoch durch Training signifikant verbesserten und dabei sogar den Zuwachs der Nicht-Diabetiker signifikant übertrafen.

Welche Effekte ein körperliches Training auf die diastolische Herzfunktion bei Diabetikern hat, ist jedoch bis heute nicht ganz klar. Erst im Jahr 2016 erschien eine Studie von Cassidy et al., die den Einfluss eines hochintensiven intermittierenden Trainings (HIIT) auf kardiale und metabolische Veränderungen untersuchte (Cassidy et al., 2016). Nach einem zwölf-wöchigen Trainingsintervall verbesserten sich neben der systolischen Funktion auch die frühdiastolischen Füllungsverhältnisse bei Diabetikern. Auch wurde ein positiver Einfluss des Trainings auf das kardiale Remodelling und die Wandspannung beschrieben, während metabolische Veränderungen des Herzens ausblieben (Cassidy et al., 2016).

Eine andere Vermutung, warum Diabetiker mit einer HFpEF besonders gut von einem körperlichem Ausdauertraining profitieren, könnte auch durch die bereits genannte Pathophysiologie der AGEs erklärt werden. Eine Studie von Choi et al. zeigte, dass ein zwölfwöchiges aerobes Ausdauertraining lösliche AGE-Rezeptorlevel (sRAGE) erhöhen würde und damit kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetikern eindämmen könnte (Choi et al., 2009). Bei Diabetikern seien niedrigere sRage-Level außerdem mit einer endothelialen Dysfunktion sowie oxidativem Stress assoziiert (Devangelio et al., 2007). Damit hätte das Training einen positiven Effekt auf die gesamte Risikokonstellation einer Relaxationsstörung. Allerdings haben van Heerebek et al. gezeigt, dass die diastolische Funktionseinschränkung bei Diabetikern eher von der verbleibenden Spannung der Kardiomyozyten abhängt, während die systolische Funktionseinschränkung bei Diabetikern eher vom Kollagengehalt- bzw. den AGE-Ablagerungen abhängt (van Heerebeek et al., 2008). Dies beweist erneut die Komplexität dieses Krankheitsbildes und unterstützt die Annahme, dass körperliches Training auf mehreren Ebenen profitbringend ist.

Es ist allerdings noch nicht bekannt, inwieweit speziell die diastolische Funktion durch Training beeinflusst werden kann. Aktuell werden in Melbourne (Australien) ebenfalls Diabetiker, die ein dreimonatiges Trainingsprogramm absolvieren, hinsichtlich der systolischen und diastolischen Herzfunktion untersucht (Asrar UI Haq et al., 2014).

Darüber hinaus scheinen auch unterschiedliche Arten eines Trainings verschiedene Einflüsse auf die kardiale Struktur zu haben. Hollekim-Strand et al. verglichen den Effekt von HIIT mit einem moderat-intensiven Training bei Diabetikern und fanden heraus, dass der Profit von HIIT hinsichtlich systolischer und diastolischer Funktion,

sowie der peakVO₂ größer war als bei einem moderaten Training (Hollekim-Strand et al., 2014). Diese Annahme lässt sich auch aus der Studie von Hordern et al. ziehen. Es liegen Daten von 88 Diabetikern vor, die ein moderates Training über ein Jahr absolvierten. Während positive Effekte auf metabolische Stoffwechselfvorgänge beschrieben sind, blieben Veränderungen der kardialen Funktion aus. In einer zweiten Analyse fand man jedoch heraus, dass die Patienten, die sich neben dem moderaten Training auch mit intensiveren Übungen beschäftigten auch einen Profit bzgl. der kardialen Struktur hätten (Hordern et al., 2009).

5.3.4 Diskussion der spiroergometrischen Parameter

5.3.4.1 Baseline

Bei den erhobenen Daten der spiroergometrischen Untersuchung ergaben sich zur Baseline zwischen den Diabetikern (N=9) und dem restlichen Gesamtkollektiv (N=55) keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die maximale Belastungsstufe in Watt sowie die Gehstrecke war bei den Diabetikern im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern des Gesamtkollektivs leicht reduziert, jedoch ist dies am ehesten auf den höheren Frauenanteil in der Diabetikergruppe zurückzuführen (siehe Tabelle 18 Abschnitt 4.3.1.2.). Der zur Baseline gemessene Durchschnittswert für peakVO₂ ergab nur geringe Gruppendifferenzen ($16,5 \pm 6,5$ ml/min/kg bei den Diabetikern und $16,2 \pm 4,5$ ml/min/kg bei den Nicht-Diabetikern). Diese Ergebnisse würden bedeuten, dass die Diabetiker verglichen mit den Nicht-Diabetikern in Bezug auf die fahrradergometrische Leistungsfähigkeit keine signifikanten Defizite aufwiesen. Dies wiederum lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Belastungsintoleranz bei diesen Patienten insgesamt weniger aus Folgen des Diabetes mellitus selbst, sondern eher als Resultat der kardialen Funktionseinschränkung gegeben war, weshalb die Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht deutlicher voneinander abwichen. Jedoch deckt sich dieses Ergebnis nicht mit den Daten anderer wissenschaftlichen Arbeiten. Beispielsweise wurde bei betroffenen Diabetikern mit HFpEF von Lindman et al. ein signifikant reduzierter Durchschnittswert der peakVO₂ von $2,09$ ml/min/kg gegenüber Nicht-Diabetikern mit HFpEF festgestellt. Es wurde davon ausgegangen, dass Diabetiker mit gleichzeitig bestehender HFpEF also eine deutlich schlechtere Leistungsfähigkeit aufweisen

würden. Laut Lindman et al. wäre dies unter anderem vor allem durch periphere Faktoren, wie zum Beispiel der veränderten muskulären Zusammensetzung, die eine Sauerstoffextraktion zusätzlich erschweren, bedingt (Lindman et al., 2014). Außerdem bestehe bei Diabetikern das zusätzliche Problem einer autonomen Neuropathie, die sich zusammen mit einer durch die HFpEF bestehenden chronotropen Insuffizienz in einer stärkeren Belastungseinschränkung bemerkbar machen könnte (Lindman et al., 2014). Auch Baldi et al. beschrieben eine verringerte maximale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bei Diabetikern während Belastungssituationen, die zu einem niedrigeren peakVO₂ führen würden. Die genauen Ursachen dafür seien jedoch nur spekulativ ermittelt worden. Als mögliche Pathomechanismen wurden ebenfalls sowohl strukturelle, als auch hämodynamische Veränderungen der Muskulatur bei Diabetikern genannt (Baldi et al., 2003).

5.3.4.2 Follow up

Inwieweit sich die Leistungsfähigkeit von Diabetikern, die an einer HFpEF leiden, durch Training beeinflussen lässt, ist Tabelle 25, sowie den Abbildungen 14 und 15 in Abschnitt 4.3.2 zu entnehmen. Dazu wurden die Diabetiker der Trainingsgruppe (N=7) mit den Nicht-Diabetikern der Trainingsgruppe verglichen (N=37). Die peakVO₂ der Diabetiker wies zur Baseline einen Durchschnittswert von $15,0 \pm 6,1$ ml/min/kg auf. Nach drei Monaten wurde ein Mittelwert von $15,7 \pm 7,0$ ml/min/kg gemessen. Die Nicht-Diabetiker erreichten zur Baseline eine durchschnittliche peakVO₂ von $16,2 \pm 4,7$ ml/min/kg und verbesserten sich nach der Trainingsphase auf $19,3 \pm 5,2$ ml/min/kg. Die Veränderungen innerhalb der jeweiligen Subgruppen waren nach drei Monaten signifikant. In diesem Kollektiv wiesen also sowohl die Diabetiker, als auch die Patienten ohne Diabetes mellitus eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme auf. Der Zuwachs der durchschnittlichen peakVO₂ war bei Diabetikern jedoch deutlich kleiner als bei der restlichen Trainingsgruppe. Der Gruppenunterschied war jedoch nicht signifikant.

Dass ein körperliches Training positive Effekte auf die Leistungsfähigkeit bei Typ II Diabetikern hat, ist bereits in mehreren Studien beschrieben worden. Schon 1984 haben Trovati et al. angenommen, dass metabolische Pathomechanismen, wie zum Beispiel das Ausmaß der Glukosetoleranz und die Insulinausschüttung durch

körperliches Training positiv beeinflusst werden könnten (Trovati et al., 1984). Auch Brandenburg et al. zeigten den positiven Effekt eines dreimonatigen Trainingsprogramms auf die peakVO₂ bei Frauen mit Typ II Diabetes (Brandenburg et al., 1999). In der Metaanalyse von Boule et al. wurde ein mindestens achtwöchiges aerobes Trainingsprogramm bei Typ II Diabetikern ohne HFpEF beschrieben. Die peakVO₂ steigerte sich dabei im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant um 11,8% (Boule et al., 2003).

In welchem Ausmaß jedoch die peakVO₂ bei Diabetikern mit gleichzeitig bestehender HFpEF beeinflusst werden könnte, ist bis jetzt nicht ausreichend untersucht worden. Eventuell könnte das körperliche Training positive Effekte auf die chronotrope Insuffizienz zeigen, die nicht nur bei Patienten mit HFpEF, sondern auch bei Diabetikern häufiger gesehen wird (Keytsman et al., 2015).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl Diabetiker, als auch Nicht-Diabetiker von einem körperlichen Kraftausdauertraining profitierten. Dabei beeinflusste das Training bei Diabetikern vor allem die diastolische Funktionseinschränkung des Herzens, was sich in dieser Studie durch eine signifikante Reduktion des E/e' medial zeigte. Weniger stark wurde bei Diabetikern dieser Studie dagegen die peakVO₂ beeinflusst, die sich nach drei Monaten jedoch trotzdem signifikant positiv verbesserte.

5.4 Diskussion der Subgruppen im direkten Vergleich

In Zusammenschau aller erhobenen Daten lässt sich feststellen, dass sich jede Subgruppe der EX-DHF Pilotstudie nach dreimonatigem Kraftausdauertraining in beiden Endpunkten peakVO_2 und E/e' medial signifikant verbesserte. Das trifft sowohl für Frauen und Männer, für Patienten über und unter 66 Jahre, sowie für Diabetiker und Nicht-Diabetiker zu.

Gerade deshalb scheint es für Diabetiker, Frauen und ältere Menschen aufgrund des schon vorbestehenden Risikoprofils so wichtig zu sein, ein kontrolliertes körperliches Training durchzuführen. Hinsichtlich des E/e' medial wiesen alle drei Subgruppen mit Risikoprofil im Gesamtkollektiv höhere Ausgangswerte auf. Dabei waren die Gruppenunterschiede zwischen Männern und Frauen sowie zwischen der jüngeren und älteren Teilnehmergruppe nicht signifikant, wohingegen die Diabetiker signifikant höhere Baselinewerte aufwiesen. Damit bestätigt sich die Annahme, dass Patienten mit entsprechendem Risikoprofil stärker für eine diastolische Funktionseinschränkung prädisponiert sind. Trotz der erhöhten Ausgangswerte verbesserte sich bei den Diabetikern die diastolische Funktion, gemessen am E/e' medial, am deutlichsten aller Subgruppen. Sie wiesen die höchste Differenz aller Subgruppen auf, gefolgt von den älteren Patienten über 66 Jahren und den Männern. Der geringste Profit wurde bei den jüngeren Patienten unter 66 Jahren gemessen.

Auch bei Betrachtung der erhobenen Daten für die peakVO_2 lässt sich in allen Subgruppen eine signifikante Leistungssteigerung feststellen. Nach drei Monaten wurde der größte prozentuale Zuwachs bei den Männern verzeichnet, gefolgt von den Nicht-Diabetikern und den älteren Patienten über 66 Jahren.

Die erhobenen Daten zeigen, dass die Patienten trotz der gleichen Grunderkrankung der HFpEF je nach Risikofaktorenprofil und weiteren Komorbiditäten unterschiedlich hohe Ausgangswerte für eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit aufweisen. Trotz unterschiedlich starker Beeinträchtigung durch die HFpEF profitiert jeder Patient von einem kontrollierten körperlichen Training. Dabei beeinflusst das Training nicht nur die kardialen Flussverhältnisse und damit die diastolische Funktion positiv, sondern auch die maximale Belastbarkeit in Form der maximalen Sauerstoffaufnahme. Abhängig vom individuellen Risikofaktorenprofil ist dieser Profit unterschiedlich groß. Damit hat diese Studie wertvolle Informationen für weitere Recherchen erbracht, die

in der EX-DHF Studie bei einem größeren Patientenkollektiv und über einen größeren Zeitpunkt genauer analysiert werden können und zur Etablierung eines individuellen Therapiekonzepts für alle Patienten mit einer HFpEF dienen soll.

6 Zusammenfassung

Mit dem demographischen Wandel der Bevölkerung und den damit einhergehenden Komorbiditäten ist zu befürchten, dass die Prävalenz der HFpEF weiterhin ansteigt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt stehen keine evidenzbasierten Therapiestrategien zur Verfügung, die die Mortalität reduzieren. Das körperliche Training hat in der Studie von Edelman et al. einen signifikant positiven Effekt sowohl auf die Leistungsfähigkeit, als auch auf die diastolische Funktion bei Patienten mit HFpEF gezeigt. Diese Arbeit gibt Aufschluss darüber, wie stark einzelne Subgruppen von einem dreimonatigem Kraftausdauertraining profitieren. Dazu wurden sowohl Frauen und Männer, Patienten unter/gleich 66 und Patienten über 66, sowie Diabetiker und Nicht-Diabetiker gegenübergestellt.

Die erste Aufteilung der Subgruppen erfolgte nach Trennung der Geschlechter. Mit einem Anteil von 56% waren die Frauen in diesem Kollektiv etwas übergewichtiger als die männlichen Teilnehmer. Beide Subgruppen wiesen ein Durchschnittsalter von 65 Jahren auf. Obwohl die Männer prozentual häufiger in der NYHA Klasse III vertreten waren, wurden die meisten Symptome häufiger von den Frauen angegeben. Dies lässt auf ein subjektiv stärkeres Krankheitsgefühl der weiblichen Teilnehmerinnen schließen. Die Hypertonie war bei beiden Geschlechtern der häufigste Risikofaktor und beide Gruppen zeigten eine dementsprechend hohe Einnahme an blutdrucksenkenden Medikamenten. Unter den Männern befanden sich dabei prozentual mehr Raucher, während bei den Frauen eine familiäre Vorbelastung sowie die Hyperlipidämie häufiger zu verzeichnen war. Zur Baseline wiesen die Frauen echokardiographisch eine deutlich eingeschränkere diastolische Funktion, gemessen durch E/e'_{medial} , im Vergleich zu erkrankten Männern dieses Kollektivs auf. Durch dreimonatiges körperliches Training verbesserten sich jedoch beide Geschlechter hinsichtlich des E/e'_{medial} signifikant, wobei die Männer eine noch größere Verbesserung aufwiesen.

Obwohl die Frauen sowohl zur Baseline, als auch im Follow up im Vergleich zu den Männern signifikant niedrigere Mittelwerte für die peakVO_2 aufwiesen, zeichnete sich durch dreimonatiges Training eine signifikante Verbesserung innerhalb beider Subgruppen ab.

Der Median von 66 Jahren des Gesamtkollektivs diene als Trennwert der beiden Altersklassen. Die um durchschnittlich elf Jahre jüngere Gruppe zeigte bei signifikant höheren BMI-Werten auch eine durchschnittlich häufigere Angabe der aufgelisteten Symptome. Die Hypertonie war in beiden Altersklassen annähernd gleich häufig vertreten und stellte in beiden Altersgruppen den häufigsten Risikofaktor dar. Insgesamt präsentierte sich die jüngere Gruppe jedoch mit einer größeren Anzahl an Risikofaktoren wie dem Rauchen oder der familiären Vorbelastung. Lediglich der Diabetes mellitus war in der älteren Gruppe prozentual häufiger vertreten. Beim E/e´medial zeigte die ältere Gruppe zur Baseline deutlich höhere Durchschnittswerte, die sich jedoch nicht signifikant von der jüngeren Gruppe unterschieden. Bei einer positiven Korrelation des E/e´medial mit dem Alter kann man jedoch auch aufgrund dieser Daten davon ausgehen, dass die Schwere der HFpEF mit dem Alter zunimmt. Nach dreimonatigem Training verzeichnete sowohl die jüngere, als auch die ältere Gruppe signifikante Verbesserungen des E/e´medial, die bei der älteren Subgruppe noch größer waren. Die Mittelwerte für die peakVO₂ waren dagegen in beiden Altersgruppen annähernd gleich groß. Dies zeigt, dass die Leistungsfähigkeit der jüngeren Gruppe durch das Vorhandensein der HFpEF schon deutlich eingeschränkt war. Nach dreimonatigem Training verbesserten beide Altersgruppen ihre maximale Sauerstoffaufnahme in Form der peakVO₂ signifikant, während die ältere Gruppe einen größeren Zuwachs verzeichnete.

Bei der dritten Aufteilung wurden die Diabetiker mit den Nicht-Diabetikern verglichen. Dabei wiesen die Diabetiker einen prozentual höheren Frauenanteil auf, waren aber nicht adipöser als die Nicht-Diabetiker. Bei annähernd vergleichbarer prozentualer Verteilung der Symptome zwischen den beiden Gruppen wurde eine insgesamt deutlich höhere Medikamenteneinnahme sowie eine höhere Präsenz der Hypertonie und der familiären Vorbelastung bei den Diabetikern verzeichnet. Allerdings zeigten sich hinsichtlich weiterer anamnestischer und klinischer Daten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Zur Baseline zeigte sich bei den Diabetikern ein gegenüber den Nicht-Diabetikern signifikant höherer Mittelwert des E/e´medial. Sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in der Trainingsgruppe wiesen die Diabetiker zur Baseline im Vergleich zu allen anderen Subgruppen die höchsten Durchschnittswerte des E/e´medial auf. Auch die Korrelation von E/e´medial mit dem Diabetes mellitus war signifikant positiv. Trotz dieser hohen Ausgangswerte verbesserten sich die Diabetiker durch das kontrollierte körperliche Training sowohl im Vergleich zu den

Nicht-Diabetikern, als auch im Vergleich zu allen anderen Subgruppen mit der größten Differenz signifikant. Die peakVO₂ wies dagegen bei beiden Gruppen annähernd gleich große Baselinewerte auf und ließ sich bei Nicht-Diabetikern durch körperliches Training effektiver beeinflussen. Allerdings waren auch hier bei beiden Gruppen signifikante Verbesserungen im Follow up zu verzeichnen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ein kontrolliertes körperliches Kraftausdauertraining sowohl bei Frauen, als auch bei Männern, bei Patienten unter 66, als auch bei Patienten über 66 und bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern signifikante Verbesserungen sowohl der diastolischen Funktion, als auch der maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. der maximalen Leistungsfähigkeit erzielen kann und damit eine effektive Therapiemaßnahme für alle Patienten mit einer HFpEF darstellt.

7 Limitationen

Obwohl diese Studie signifikante Ergebnisse zeigt, wird die Aussagekraft in Bezug auf den Effekt einer Trainingstherapie durch die relativ kleine Patientenzahl innerhalb der Subgruppen limitiert. Um die Effekte eines körperlichen Trainings bei Patienten mit HFpEF über einen längeren Zeitraum beurteilen zu können, müssen die Daten der EX-DHF Langzeitstudie erfasst und analysiert werden. In Bezug auf die einzelnen Subgruppen ist zu erwähnen, dass der Diabetes mellitus lediglich als anamnestisches Kriterium erfasst wurde. Um den Zusammenhang beider Komorbiditäten und einer geeigneten Therapiemaßnahme genauer untersuchen zu können, erfordert es weitere klinische und laborchemische Kriterien, die die Erkrankung spezifizieren. Dies gilt auch für die getrennte Erfassung von prä- bzw. postmenopausalen Frauen.

In den Ausschlusskriterien war zudem festgelegt, dass Patienten mit weiteren vorbestehenden Erkrankungen wie der KHK, einer pulmonalen Erkrankung oder einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes nicht teilnehmen durften. In der klinischen Praxis ist jedoch ein Therapiekonzept erforderlich, dass für alle Patientengruppen etabliert wird. Auch dies muss in zukünftigen Studien analysiert werden.

8 Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle sowie PD. Dr. med. Axel Pressler für die Möglichkeit, in der Abteilung für präventive und rehabilitative Sportmedizin der TU München zu lernen, zu arbeiten und zu promovieren. Vielen Dank auch an Prof. Dr. med. Frank Edelmann für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. André Duvinage, der mich sowohl praktisch als auch theoretisch in die Thematik einführte und immer offen für jegliche Fragen war. Zudem wurde ich über den gesamten Zeitraum bei der Entstehung dieser Arbeit optimal betreut und unterstützt.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Silja Schwarz, Herrn Otto Zelger, Herrn Bernhard Haller, sowie Jeff Christel und dem ganzen MTA Team, die mir während des gesamten Zeitraumes eine große Hilfestellung waren und ohne die meine Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich meiner Familie, Herrn Martin Böhme sowie Herrn Daniel Poedjiwo ganz herzlich für die moralische Unterstützung danken.

9 Literaturverzeichnis

- Aguilar, D., Deswal, A., Ramasubbu, K., Mann, D. L., & Bozkurt, B. (2010). Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, *105*(3), 373-377. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.041
- Asrar Ul Haq, M., Mutha, V., Rudd, N., Hare, D. L., & Wong, C. (2014). Heart failure with preserved ejection fraction - unwinding the diagnosis mystique. *Am J Cardiovasc Dis*, *4*(3), 100-113.
- Asrar Ul Haq, M., Wong, C., Levinger, I., Srivastava, P. M., Sbaraglia, M., Toia, D., Jerums, G., Seliq, S., Hare, D. L. (2014). Effect of exercise training on left ventricular remodeling in diabetic patients with diastolic dysfunction: rationale and design. *Clin Med Insights Cardiol*, *8*, 23-28. doi: 10.4137/cmc.s14089
- Baldi, J. C., Aoina, J. L., Oxenham, H. C., Bagg, W., & Doughty, R. N. (2003). Reduced exercise arteriovenous O₂ difference in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985)*, *94*(3), 1033-1038. doi: 10.1152/jappphysiol.00879.2002
- Baldi, J. C., Aoina, J. L., Whalley, G. A., Carrick-Ranson, G., Walsh, H. A., O'Shaughnessy, H., Bagg, W., Doughty, R. N. (2006). The effect of type 2 diabetes on diastolic function. *Med Sci Sports Exerc*, *38*(8), 1384-1388. doi: 10.1249/01.mss.0000228954.90591.95
- Bella, J. N., Palmieri, V., Kitzman, D. W., Liu, J. E., Oberman, A., Hunt, S. C., Hopkins, P.N., Rao, D.C., Arnett, D.K., Devereux, R. B. (2002). Gender difference in diastolic function in hypertension (the HyperGEN study). *Am J Cardiol*, *89*(9), 1052-1056.
- Bhatia, R. S., Tu, J. V., Lee, D. S., Austin, P. C., Fang, J., Haouzi, A., Gong, Y., Liu, P. P. (2006). Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, *355*(3), 260-269. doi: 10.1056/NEJMoa051530
- Bhella, P. S., Prasad, A., Heinicke, K., Hastings, J. L., Arbab-Zadeh, A., Adams-Huet, B., Pacini, E.L., Shibata, S., Palmer, M.D., Newcomer, B.R., Levine, B. D. (2011). Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, *13*(12), 1296-1304. doi: 10.1093/eurjhf/hfr133
- Borbely, A., Papp, Z., Edes, I., & Paulus, W. J. (2009). Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacol Rep*, *61*(1), 139-145.
- Borlaug, B. A. (2014). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*, *78*(1), 20-32.
- Boule, N. G., Kenny, G. P., Haddad, E., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, *46*(8), 1071-1081. doi: 10.1007/s00125-003-1160-2
- Brandenburg, S. L., Reusch, J. E., Bauer, T. A., Jeffers, B. W., Hiatt, W. R., & Regensteiner, J. G. (1999). Effects of exercise training on oxygen uptake kinetic responses in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *22*(10), 1640-1646.
- Brouwers, F. P., de Boer, R. A., van der Harst, P., Voors, A. A., Gansevoort, R. T., Bakker, S. J., Hillege, H.L., van Veldhuisen, D.J., van Gilst, W. H. (2013). Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs.

- reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*, 34(19), 1424-1431. doi: 10.1093/eurheartj/eht066
- Cassidy, S., Thoma, C., Hallsworth, K., Parikh, J., Hollingsworth, K. G., Taylor, R., Jakovlievic, D.G., Trenell, M. I. (2016). High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 59(1), 56-66. doi: 10.1007/s00125-015-3741-2
- Choi, S. Y., Chang, H. J., Choi, S. I., Kim, K. I., Cho, Y. S., Youn, T. J., Chung, W.J., Chae, I.H., Choi, D.J., Kim, H.S., Kim, C.H., Oh, B.H., Kim, M. H. (2009). Long-term exercise training attenuates age-related diastolic dysfunction: association of myocardial collagen cross-linking. *J Korean Med Sci*, 24(1), 32-39. doi: 10.3346/jkms.2009.24.1.32
- Cleland, J. G., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Polonski, L., & Taylor, J. (2006). The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 27(19), 2338-2345. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250
- Conraads, V. M., Metra, M., Kamp, O., De Keulenaer, G. W., Pieske, B., Zamorano, J., Vardas, P.E., Böhm, M., Dei Cas, L. (2012). Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*, 14(2), 219-225. doi: 10.1093/eurjhf/hfr161
- Deswal, A., Richardson, P., Bozkurt, B., & Mann, D. L. (2011). Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail*, 17(8), 634-642. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.04.007
- Devangelio, E., Santilli, F., Formoso, G., Ferroni, P., Bucciarelli, L., Michetti, N., Clissa, C., Ciabattini, G., Consoli, A., Davi, G. (2007). Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 43(4), 511-518. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.015
- Dhakal, B. P., Malhotra, R., Murphy, R. M., Pappagianopoulos, P. P., Baggish, A. L., Weiner, R. B., Houstis, N.E., Eisman, A.S., Hough, S.S., Lewis, G. D. (2015). Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*, 8(2), 286-294. doi: 10.1161/circheartfailure.114.001825
- Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., Strömberg, A., van Veldhuisen, D.J., Atar, D., Hoes, A.W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S.G., Swedberg, K. (2008). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*, 10(10), 933-989. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005
- Duscha, B. D., Annex, B. H., Keteyian, S. J., Green, H. J., Sullivan, M. J., Samsa, G. P., Brawner, C.A., Schachat, F.H., Kraus, W. E. (2001). Differences in skeletal muscle between men and women with chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985), 90(1), 280-286.
- Eberl, et al., Herz 2002; 27:99-106, weitere Informationen sind nicht verfügbar
- Edelmann, F., Gelbrich, G., Dungen, H. D., Frohling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Töpper, A., Lashki, D.J., 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(17), 1780-1791. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054
- Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A. G., Kraigher-Krainer, E., Colantonio, C., Kamke, W., Duvinage, A., Stahrenberg, R., Durstewitz, K., Löffler, M., Dungen, H.D., Tschöpe, C., Herrmann-Lingen, C., Halle, M., Hasenfuss, G., Gelbrich, G., Pieske, B., Aldo, D. H. F. I. (2013). Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*, 309(8), 781-791. doi: 10.1001/jama.2013.905
- El Aouar, L. M., Meyerfreud, D., Magalhaes, P., Rodrigues, S. L., Baldo, M. P., Brasil, Y., El Aouar, S.M., El Aouar, N.A., Mill, J.G., Campos Filho, O. (2013). Relationship between left atrial volume and diastolic dysfunction in 500 Brazilian patients. *Arq Bras Cardiol*, 101(1), 52-58. doi: 10.5935/abc.20130109
- Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., Froelicher, V.F., Leon, A.S., Pina, I.L., Rodney, R., Simons-Morton, D.A., Williams, M.A., Bazzarre, T. (2001). Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 104(14), 1694-1740.
- From, A. M., Scott, C. G., & Chen, H. H. (2010). The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 55(4), 300-305. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.003
- Gardin, J. M., Arnold, A. M., Bild, D. E., Smith, V. E., Lima, J. A., Klopfenstein, H. S., & Kitzman, D. W. (1998). Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Cardiol*, 82(3), 345-351.
- Gary, R. (2006). Exercise self-efficacy in older women with diastolic heart failure: results of a walking program and education intervention. *J Gerontol Nurs*, 32(7), 31-39; quiz 40-31.
- Gary, R. A., Sueta, C. A., 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), 210-218.
- Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Kritchevsky, S., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2013). Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(8), 968-975. doi: 10.1093/gerona/glt011
- Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., Stewart, K. P., Morgan, T. M., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2012). Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 60(2), 120-128. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.055
- Hogg, K., Swedberg, K., & McMurray, J. (2004). Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 43(3), 317-327. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.046
- Hollekim-Strand, S. M., Bjorgaas, M. R., Albrektsen, G., Tjonna, A. E., Wisloff, U., & Ingul, C. B. (2014). High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 64(16), 1758-1760. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.971

- Hordern, M. D., Coombes, J. S., Cooney, L. M., Jeffriess, L., Prins, J. B., & Marwick, T. H. (2009). Effects of exercise intervention on myocardial function in type 2 diabetes. *Heart*, *95*(16), 1343-1349. doi: 10.1136/hrt.2009.165571
- Jovanovic, S., Jovanovic, A., Shen, W. K., & Terzic, A. (2000). Low concentrations of 17beta-estradiol protect single cardiac cells against metabolic stress-induced Ca²⁺ loading. *J Am Coll Cardiol*, *36*(3), 948-952.
- Kato, S., Spinale, F. G., Tanaka, R., Johnson, W., Cooper, G. t., & Zile, M. R. (1995). Inhibition of collagen cross-linking: effects on fibrillar collagen and ventricular diastolic function. *Am J Physiol*, *269*(3 Pt 2), H863-868.
- Keytsman, C., Dendale, P., & Hansen, D. (2015). Chronotropic Incompetence During Exercise in Type 2 Diabetes: Aetiology, Assessment Methodology, Prognostic Impact and Therapy. *Sports Med*, *45*(7), 985-995. doi: 10.1007/s40279-015-0328-5
- Kim, Y., Shin, M. S., Kim, Y. S., Kang, W. C., Kim, B. R., Moon, J., Chung, W.J., ANh, T.H., Shin, E. K. (2012). The impact of diabetes duration on left ventricular diastolic function and cardiovascular disease. *Postgrad Med J*, *88*(1038), 189-193. doi: 10.1136/postgradmedj-2011-130439
- Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Stewart, K. P., & Little, W. C. (2010). Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*, *3*(6), 659-667. doi: 10.1161/circheartfailure.110.958785
- Kitzman, D. W., Higginbotham, M. B., Cobb, F. R., Sheikh, K. H., & Sullivan, M. J. (1991). Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*, *17*(5), 1065-1072.
- Kitzman, D. W., Little, W. C., Brubaker, P. H., Anderson, R. T., Hundley, W. G., Marburger, C. T., Brosnihan, B., Morgan, T.M., Stewart, K. P. (2002). Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*, *288*(17), 2144-2150.
- Krum, H. (2015). Prospective Comparison of ARNi with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF): paragon of a study or further investigation paramount? *Circulation*, *131*(1), 11-12. doi: 10.1161/circulationaha.114.013887
- Krumholz, H. M., Larson, M., & Levy, D. (1993). Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol*, *72*(3), 310-313.
- Kuch, B., Muscholl, M., Luchner, A., Doring, A., Riegger, G. A., Schunkert, H., & Hense, H. W. (1998). Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension. *J Hum Hypertens*, *12*(10), 685-691.
- Lamberts, R. R., Lingam, S. J., Wang, H. Y., Bollen, I. A., Hughes, G., Galvin, I. F., Bunton, R.W., Bahn, A., Katare, R., Baldi, J.C., Williams, M.J., Saxena, P., Coffey, S., Jones, P. P. (2014). Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol*, *13*, 72. doi: 10.1186/1475-2840-13-72
- Lim, S. L., & Lam, C. S. (2016). Breakthrough in heart failure with preserved ejection fraction: are we there yet? *Korean J Intern Med*, *31*(1), 1-14. doi: 10.3904/kjim.2016.31.1.1
- Lindman, B. R., Davila-Roman, V. G., Mann, D. L., McNulty, S., Semigran, M. J., Lewis, G. D., de las Fuentes, L., Joseph, S.M., Vader, J., Hernandez, A.F., Redfield, M. M. (2014). Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or

- without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*, 64(6), 541-549. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.030
- Liu, Y. M., Ma, S. M., Yang, L., Xue, L. L., Qiao, C. D., Wang, L., Liu, Y. Yang, J. G. (2016). [Diagnostic values of mitral inflow and mitral annulus diastolic velocity for heart failure with preserved ejection fraction]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 44(2), 150-155. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.02.013
- Lund, L. H., Benson, L., Dahlstrom, U., & Edner, M. (2012). Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*, 308(20), 2108-2117. doi: 10.1001/jama.2012.14785
- MacDonald, M. R., Petrie, M. C., Varyani, F., Ostergren, J., Michelson, E. L., Young, J. B., Solomon, S.D., Granger, C.B., Swedberg, K., Yusuf, S., Pfeffer, M.A., McMurray, J. J. (2008). Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 29(11), 1377-1385. doi: 10.1093/eurheartj/ehn153
- Massie, B. M., Carson, P. E., McMurray, J. J., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M. R., Anderson, S., Donovan, M., Iverson, E., Staiger, C., Ptaszynska, A. (2008). Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 359(23), 2456-2467. doi: 10.1056/NEJMoa0805450
- McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J.L., Shi, V.C., Solomon, S.D., Swedberg, K., Zile, M. R. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 371(11), 993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
- McMurray, J. J., & Pfeffer, M. A. (2005). Heart failure. *Lancet*, 365(9474), 1877-1889. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66621-4
- Miljkovic, L. V., & Spiroska, V. (2015). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - Concept, Pathophysiology, Diagnosis and Challenges for Treatment. *Open Access Maced J Med Sci*, 3(3), 521-527. doi: 10.3889/oamjms.2015.087
- Mohammed, S. F., Borlaug, B. A., Roger, V. L., Mirzoyev, S. A., Rodeheffer, R. J., Chirinos, J. A., & Redfield, M. M. (2012). Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*, 5(6), 710-719. doi: 10.1161/circheartfailure.112.968594
- Neumann T., B. J., Neumann A., Wesem J., Ertl G., Dietz R., Erbel R. (2009). Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte - medizinische und ökonomische Aspekte. *Deutsches Ärzteblatt*, 106(16), 269-275.
- O'Connor, C. M., Whellan, D. J., Lee, K. L., Keteyian, S. J., Cooper, L. S., Ellis, S. J., Leifer, E.S., Kraus, W.E., Kitzman, D.W., Blumenthal, J.A., Rendall, D.S., Miller, N.H., Fleg, J.L., Schulman, K.A., Mc Kelvie, R.S., Zannad, F., Pina, I. L. (2009). Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 301(14), 1439-1450. doi: 10.1001/jama.2009.454
- Oktay, A. A., Rich, J. D., & Shah, S. J. (2013). The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*, 10(4), 401-410. doi: 10.1007/s11897-013-0155-7
- Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Miller, F. A., Oh, J. K., Redfield, M. M., & Tajik, A. J. (2000). Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 102(15), 1788-1794.

- Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, *355*(3), 251-259. doi: 10.1056/NEJMoa052256
- Paulus, W. J. (2000). Beneficial effects of nitric oxide on cardiac diastolic function: 'the flip side of the coin'. *Heart Fail Rev*, *5*(4), 337-344.
- Phan, T. T., Shivu, G. N., Abozguia, K., Sanderson, J. E., & Frenneaux, M. (2012). The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: from molecular mechanisms to exercise haemodynamics. *Int J Cardiol*, *158*(3), 337-343. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.113
- Piepoli, M. F., Davos, C., Francis, D. P., & Coats, A. J. (2004). Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj*, *328*(7433), 189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE
- Pitt, B., Pfeffer, M. A., Assmann, S. F., Boineau, R., Anand, I. S., Claggett, B., Clausell, N., Desai, A.S., Diaz, R., Fleg, J.L., Gordeev, I., Harty, B., Heitner, J.F., Kenwood, C.T., Lewis, E.F., O'Meara, E., Probstfield, J.L., Shaburishvili, T., Shah, S.J., Solomon, S.D., Sweitzer, N.K., Yang, S., McKinlay, S. M. (2014). Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, *370*(15), 1383-1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzska, F., Rutten, F.H., van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, *18*(8), 891-975. doi: 10.1002/ejhf.592
- Rector, T. S., Carson, P. E., Anand, I. S., McMurray, J. J., Zile, M. R., McKelvie, R. S., Komajda, M., Kuskowski, M., Massie, B. M. (2012). Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*, *5*(2), 217-225. doi: 10.1161/circheartfailure.111.964221
- Redfield, M. M., Chen, H. H., Borlaug, B. A., Semigran, M. J., Lee, K. L., Lewis, G., LeWinter, M.M., Rouleau, J.L., Bull, D.A., Mann, D.L., Deswal, A., Stevenson, L.W., Giverts, M.M., Ofili, E.O., O'Connor, C.M., Felker, G.M., Goldsmith, S.R., Bart, B.A., McNulty, S.E., Ibarra, J.C., Lin, G., Oh, J.K., Patel, M.R., Kim, R.J., Tracy, R.P., Velazquez, E.J., Anstrom, K.J., Hernandez, A.F., Mascette, A.M., Braunwald, E. (2013). Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*, *309*(12), 1268-1277. doi: 10.1001/jama.2013.2024
- Regitz-Zagrosek, V. (2006). Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, *5*(5), 425-438. doi: 10.1038/nrd2032
- Regitz-Zagrosek, V., Brokat, S., & Tschope, C. (2007). Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*, *49*(4), 241-251. doi: 10.1016/j.pcad.2006.08.011

- Regitz-Zagrosek, V., & Lehmkuhl, E. (2005). Heart failure and its treatment in women. Role of hypertension, diabetes, and estrogen. *Herz*, 30(5), 356-367. doi: 10.1007/s00059-005-2718-1
- Smart, N., Haluska, B., Jeffriess, L., & Marwick, T. H. (2007). Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J*, 153(4), 530-536. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.004
- Solomon, S. D., Zile, M., Pieske, B., Voors, A., Shah, A., Kraigher-Krainer, E., Shi, V., Bransford, T., Takeuchi, M., Gong, J., Lefkowitz, M., Packer, M., McMurray, J. J. (2012). The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 380(9851), 1387-1395. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61227-6
- Stahrenberg, R., Edelmann, F., Mende, M., Kockskamper, A., Dungen, H. D., Scherer, M., Kochen, M.M., Binder, L., Herrmann- Lingen, C., Schönbrunn, L., Gelbrich, G., Hasenfuss, G., Pieske, B., Wachter, R. (2010). Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*, 53(7), 1331-1340. doi: 10.1007/s00125-010-1718-8
- Tan, Y. T., Wenzelburger, F., Lee, E., Heatlie, G., Leyva, F., Patel, K., Frenneaux, M., Sanderson, J. E. (2009). The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*, 54(1), 36-46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.037
- Trovati, M., Carta, Q., Cavalot, F., Vitali, S., Banaudi, C., Lucchina, P. G., Fiocchi, F., Emanuelli, G., Lenti, G. (1984). Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*, 7(5), 416-420.
- van Heerebeek, L., Borbely, A., Niessen, H. W., Bronzwaer, J. G., van der Velden, J., Stienen, G. J., Linke, W.A., Laarmann, G.J., Paulus, W. J. (2006). Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*, 113(16), 1966-1973. doi: 10.1161/circulationaha.105.587519
- van Heerebeek, L., Hamdani, N., Handoko, M. L., Falcao-Pires, I., Musters, R. J., Kupreishvili, K., Ijsselmuiden, A.J., Schalkwijk, C.G., Bronzwaer, J.G., Diamant, M., Borbély, A., van der Velden, J., Stienen, G.J., Laarman, G.J., Niesen, H.W., Paulus, W. J. (2008). Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*, 117(1), 43-51. doi: 10.1161/circulationaha.107.728550
- Van Tassell, B. W., Arena, R., Biondi-Zoccai, G., McNair Canada, J., Oddi, C., Abouzaki, N. A., Jahangiri, A., Falcao, R.A., Kontos, M.C., Shah, K.B., Voelkel, N.F., Dinarello, C.A, Abbate, A. (2014). Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*, 113(2), 321-327. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
- Westermann, D., Lindner, D., Kasner, M., Zietsch, C., Savvatis, K., Escher, F., von Schlippenbach, J., Skurk, C., Steendijk, P., Riad, A., Poller, W., Schultheiss, H.P., Tschöpe, C. (2011). Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 4(1), 44-52. doi: 10.1161/circheartfailure.109.931451

- Willemsen, S., Hartog, J. W., van Veldhuisen, D. J., van der Meer, P., Roze, J. F., Jaarsma, T., Schalkwijk, C., van der Horst, I.C., Hillege, H.L., Voors, A. A. (2012). The role of advanced glycation end-products and their receptor on outcome in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Am Heart J*, 164(5), 742-749.e743. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.027
- Yamamoto, K., Origasa, H., & Hori, M. (2013). Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*, 15(1), 110-118. doi: 10.1093/eurjhf/hfs141
- Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E.L., Olofsson, B., Ostergren, J. (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362(9386), 777-781. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14285-7
- Zieman, S., & Kass, D. (2004). Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail*, 10(3), 144-149; quiz 150-141.
- Zile, M. R., Baicu, C. F., & Gaasch, W. H. (2004). Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 350(19), 1953-1959. doi: 10.1056/NEJMoa032566
- Zile, M. R., & Brutsaert, D. L. (2002). New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*, 105(12), 1503-1508.
- Zouein, F. A., de Castro Bras, L. E., da Costa, D. V., Lindsey, M. L., Kurdi M., Booz, G. W. (2013). Heart failure with preserved ejection fraction: emerging drug strategies. *J Cardiovasc Pharmacol*, 62(1), 13-21. doi: 10.1097/FJC.0b013e31829a4e61

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome und Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz (Ponikowski et al., 2016).....	11
Tabelle 2: Symptome bei Frauen und Männern	37
Tabelle 3: körperliche Untersuchung bei Frauen und Männern.....	38
Tabelle 4: Medikamenteneinnahme bei Frauen und Männern	39
Tabelle 5: Risikofaktoren bei Frauen und Männern	40
Tabelle 6: Echokardiographie Baseline Frauen und Männer	41
Tabelle 7: Spiroergometrie Baseline Frauen und Männer	42
Tabelle 8: Endpunkte Frauen und Männer	43
Tabelle 9: Symptome der Altersklassen	49
Tabelle 10: Körperliche Untersuchung der Altersklassen	50
Tabelle 11: Medikamenteneinnahme der Altersklassen	51
Tabelle 12: Risikofaktoren der Altersklassen	52
Tabelle 13: Echokardiographie zur Baseline der Altersklassen.....	53
Tabelle 14: Spiroergometrie zur Baseline der Altersklassen	54
Tabelle 15: Korrelation der Endpunkte mit dem Alter.....	55
Tabelle 16: Endpunkte der Altersklassen	57
Tabelle 17: Anteil der Diabetiker im Gesamtkollektiv	60
Tabelle 18: Symptome der Diabetiker/Nicht-Diabetiker	63
Tabelle 19: Körperliche Untersuchung der Diabetiker/Nicht-Diabetiker	64
Tabelle 20: Medikamenteneinnahme der Diabetiker/Nicht-Diabetiker.....	65
Tabelle 21: Risikofaktoren der Diabetiker/Nicht-Diabetiker.....	66
Tabelle 22: Echokardiographie zur Baseline bei Diabetikern/Nicht-Diabetikern	67
Tabelle 23: Spiroergometrie zur Baseline bei Diabetikern/Nicht-Diabetikern.....	68
Tabelle 24: Korrelation der Endpunkte mit dem Diabetes.....	69
Tabelle 25: Endpunkte der Diabetiker/Nicht-Diabetiker	70

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus der Herzinsuffizienz.....	17
Abbildung 2: Echokardiographische Einteilung der diastolischen Dysfunktion nach Eberl et al., (Eberl et. Al, 2002)	30
Abbildung 3: Anzahl der männlichen und weiblichen Teilnehmer/innen.....	35
Abbildung 4: prozentualer Anteil der Frauen und Männer im Gesamtkollektiv.....	36
Abbildung 5: E/e´medial bei Frauen und Männern im Follow up	44
Abbildung 6: peakVO ₂ der Frauen und Männer im Follow up.....	45
Abbildung 7: Altersverteilung im Gesamtkollektiv	47
Abbildung 8: Korrelation des E/e´medial mit dem Alter.....	55
Abbildung 9: Korrelation des peakVO ₂ mit dem Alter.....	56
Abbildung 10: E/e´medial der Altersklassen im Follow up	58
Abbildung 11: peakVO ₂ der Altersklassen im Follow up	59
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Diabetiker/Nicht-Diabetiker.....	61
Abbildung 13: Anzahl der Diabetiker/Nicht-Diabetiker	61
Abbildung 14: E/e´medial der Diabetiker/Nicht-Diabetiker im Follow up	71
Abbildung 15: peakVO ₂ der Diabetiker/Nicht-Diabetiker im Follow up.....	72
Abbildung 16: E/e´medial aller Subgruppen im Follow up	73
Abbildung 17: peakVO ₂ aller Subgruppen im Follow up	74
Abbildung 18: Flussdiagramm der EX-DHF-Pilotstudie (Edelmann et al., 2011)	120
Abbildung 19: Spiroergometrie der EX-DHF-Pilotstudie (Edelmann et al., 2011)	121
Abbildung 20: Echokardiographie der EX-DHF-Pilotstudie (Edelmann et al., 2011).....	122

12 Anhang

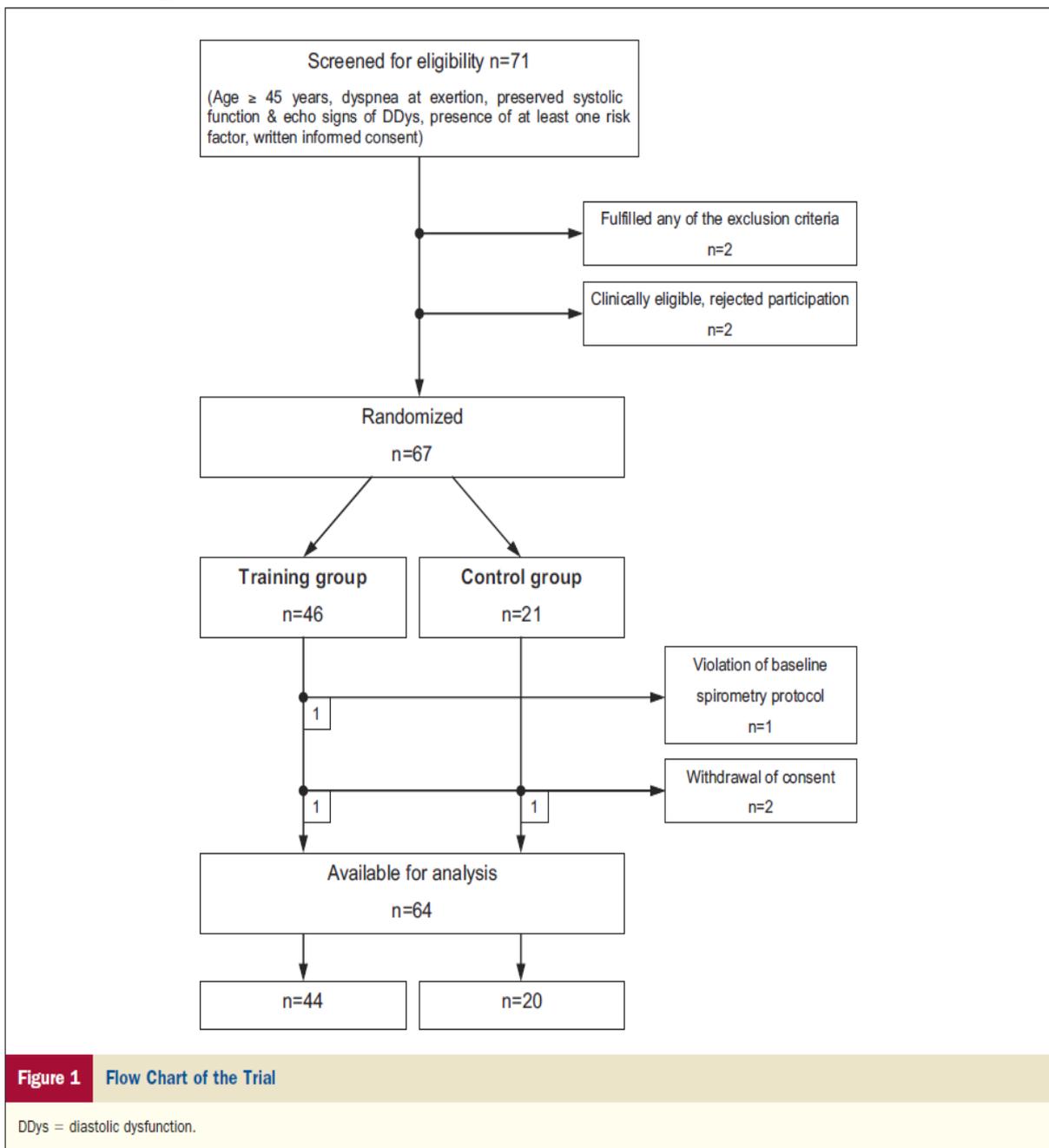


Abbildung 18: Flussdiagramm der EX-DHF Pilotstudie (Edelmann et al., 2011)

Table 2 Spiroergometric Endpoint Data at Baseline and After 3 Months

Variable	Treatment Group		Difference Between Groups
	Training	Control	
Peak $\dot{V}O_2$, ml/min/kg primary			
Baseline	16.1 ± 4.9	16.7 ± 4.7	
Follow-up	18.7 ± 5.4	16.0 ± 6.0	
Change	2.6 (1.8 to 3.4)	-0.7 (-2.1 to 0.7)	3.3 (1.8 to 4.8)
p value	<0.001	0.34	<0.001
Maximum workload, W			
Baseline	117 ± 38	114 ± 35	
Follow-up	129 ± 41	111 ± 41	
Change	12 (7 to 17)	-3 (-11 to 5)	15 (6 to 24)
p value	<0.001	0.45	<0.001
Maximum exercise time, s			
Baseline	648 ± 224	630 ± 211	
Follow-up	700 ± 251	615 ± 245	
Change	52 (27 to 77)	-15 (-48 to 18)	66 (24 to 107)
p value	<0.001	0.35	0.002
Anaerobic threshold $\dot{V}O_2$, ml/min/kg			
Baseline	10.2 ± 3.0	10.3 ± 2.5	
Follow-up	12.7 ± 3.6	10.0 ± 3.2	
Change	2.5 (1.9 to 3.1)	-0.3 (-1.3 to 0.6)	2.8 (1.7 to 4.0)
p value	<0.001	0.49	<0.001
Workload at anaerobic threshold, W			
Baseline	63 ± 24	63 ± 21	
Follow-up	77 ± 30	61 ± 23	
Change	14 (9 to 19)	-2 (-8 to 4)	16 (8 to 25)
p value	<0.001	0.49	<0.001
Maximum ventilatory exchange, l/min			
Baseline	49.8 ± 17.1	47.8 ± 15.6	
Follow-up	52.7 ± 19.5	45.0 ± 19.2	
Change	2.9 (-0.4 to 6.2)	-2.8 (-7.9 to 2.2)	5.8 (-0.1 to 11.6)
p value	0.09	0.25	0.053
Δ Mean BP during exercise, mm Hg			
Baseline	29.0 ± 17.2	25.2 ± 19.9	
Follow-up	30.1 ± 15.1	25.4 ± 20.7	
Change	1.1 (-2.8 to 5.0)	0.2 (-6.0 to 6.3)	2.1 (-4.2 to 8.3)
p value	0.567	0.951	0.517
Δ Heart rate during exercise, beats/min			
Baseline	56 ± 20	52 ± 18	
Follow-up	58 ± 20	49 ± 16	
Change	2 (-2 to 6)	-3 (-8 to 2)	6 (-1 to 13)
p value	0.31	0.24	0.08

Data are mean ± SD or mean (95% confidence interval).

BP = blood pressure; $\dot{V}O_2$ = oxygen uptake; Δ = increase.

Abbildung 19: Spiroergometrie der EX-DHF Pilotstudie (Edelmann et al., 2011)

Table 3 Echocardiographic, Clinical, and QoL Endpoint Data at Baseline and After 3 Months

Variable	Treatment Group		Difference Between Groups
	Training	Control	
E/e' ratio			
Baseline	12.8 ± 3.2	13.5 ± 4.6	
Follow-up	10.5 ± 2.5	14.1 ± 3.9	
Change	-2.3 (-3.0 to -1.6)	0.6 (-0.5 to 1.8)	-3.2 (-4.3 to -2.1)
p value	<0.001	0.26	<0.001
e' medial, cm/s			
Baseline	5.4 ± 1.2	6.0 ± 1.5	
Follow-up	6.3 ± 1.3	5.5 ± 1.3	
Change	0.9 (0.6 to 1.1)	-0.5 (-0.8 to -0.1)	1.2 (0.8 to 1.7)
p value	<0.001	0.02	<0.001
S/D ratio			
Baseline	1.38 ± 0.32	1.37 ± 0.27	
Follow-up	1.40 ± 0.33	1.27 ± 0.29	
Change	0.02 (-0.08 to 0.11)	-0.10 (-0.22 to 0.03)	0.12 (-0.03 to 0.26)
p value	0.72	0.12	0.11
Left atrial volume index, ml/m²			
Baseline	27.9 ± 7.6	28.2 ± 8.8	
Follow-up	24.3 ± 6.5	28.6 ± 9.2	
Change	-3.7 (-4.9 to -2.4)	0.3 (-0.7 to 1.4)	-4.0 (-5.9 to -2.2)
p value	<0.001	0.53	<0.001
Left ventricular ejection fraction, %			
Baseline	67 ± 7	66 ± 7	
Follow-up	66 ± 6	67 ± 8	
Change	-1 (-5 to 2)	1 (-4 to 6)	-1 (-5 to 3)
p value	0.33	0.75	0.54
Left ventricular volume index, ml/m²			
Baseline	38.2 ± 9.8	38.7 ± 9.5	
Follow-up	39.1 ± 9.7	39.7 ± 10.6	
Change	0.9 (-0.9 to 2.8)	1.0 (-1.2 to 3.1)	-0.1 (-3.1 to 2.9)
p value	0.33	0.36	0.93
LVMI, g/m²			
Baseline	116.8 ± 27.4	108.8 ± 28.9	
Follow-up	117.5 ± 38.4	113.2 ± 26.4	
Change	0.7 (-10.7 to 12.1)	4.4 (-7.1 to 15.9)	0 (-17.4 to 17.4)
p value	0.899	0.435	1.000
6-min walk distance, m			
Baseline	545 ± 86	551 ± 86	
Follow-up	569 ± 88	568 ± 80	
Change	24 (10 to 38)	17 (-3 to 38)	6 (-18 to 30)
p value	0.001	0.10	0.63
Procollagen type I, µg/l			
Baseline*	38 (25 to 51)	34 (24 to 41)	
Follow-up*	34 (25 to 42)	35 (30 to 46)	
Follow-up/baseline ratio	0.96 (0.93 to 0.99)	1.02 (0.96 to 1.08)	0.95 (0.91 to 1.00)
p value	0.01	0.55	0.049
SF-36 physical functioning scale			
Number of responders	40	20	
Baseline	65 ± 22	71 ± 20	
Follow-up	79 ± 19	67 ± 24	
Change	14 (8 to 19)	-4 (-11 to 4)	15 (7 to 24)
p value	<0.001	0.30	0.001

*Continued on next page***Abbildung 20:** Echokardiographie der EX-DHF-Pilotstudie (Edelmannet al., 2011)