

Aus dem Institut für Sport- und Präventivmedizin
der Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Institutsleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Kindermann

**Effektivität und Sicherheit eines kontrollierten Ausdauertrainings an
der spiroergometrisch bestimmten Ventilatorischen Schwelle (VT)
bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer
koronaren Herzkrankheit**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2006

vorgelegt von
Jens Walldorf
geboren am 11.07.1976 in Neuwied

1. Tag der Promotion:

2. Dekan:

3. Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Zusammenfassung	1
Summary	3
1 Einleitung	5
1.1 Koronare Herzkrankheit	7
1.1.1 Definition	7
1.1.2 Ätiologie der KHK	7
1.1.3 Arteriosklerose	8
1.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	8
1.2 Herzinsuffizienz	9
1.2.1 Definition Herzinsuffizienz	9
1.2.2 Einteilung der Herzinsuffizienz	10
1.2.3 Kompensationsmechanismen	11
1.3 Diagnostik	13
1.4 Therapie	13
1.4.1 Medikamentöse Therapie	14
1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie	14
1.4.2.1 Körperliches Training	14
1.5 Ventilatorische Schwelle (VT)	15
1.5.1 Physiologie	16
1.5.2 Bestimmung der VT	17
1.5.3 Die VT als Trainingsvorgabe	18
1.6 Troponin	20
1.7 Fragestellung	21
2 Methodik	22
2.1 Allgemeines Studiendesign	22
2.2 Probanden	22
2.3 Randomisierung	24

2.4	Studienablauf	25
2.5	Fahrrad-Spiroergometrie	27
2.5.1	Bestimmung der VT	29
2.6	Training	29
2.7	Sicherheit	30
2.8	Likert-Skala	31
2.9	Echokardiographie	31
2.10	Statistik	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Compliance	33
3.2	Trainingssicherheit	34
3.3	Echokardiographie	35
3.4	Ergometrische Ergebnisse	36
3.4.1	Ventilatorische Schwelle	36
3.4.2	Herzfrequenz-Leistungskurven	37
3.4.3	Katecholamine	39
3.4.4	Laktat-Leistungskurven	42
3.4.5	Sauerstoffaufnahme (VO_2)	44
3.4.6	Ventilation (V_E)	46
3.4.7	Atemäquivalent für CO_2 ($A\ddot{A}CO_2$)	48
3.4.8	Atemäquivalent für CO_2 an VT	50
3.4.9	Likert-Skala	51
3.4.10	VT-Differenz vs. Likert-Skala	52
4	Diskussion	53
4.1	Ergebnisüberblick	53
4.2	Patientensicherheit	54
4.3	Trainingsmethoden	55
4.4	Leistungsfähigkeit	56
4.4.1	Ventilatorische Schwelle	56
4.4.2	V_E und Atemäquivalent für CO_2	60
4.4.3	Herzfrequenz-Leistungskurve	61
4.4.4	Laktat-Leistungskurve	63
4.5	Pathophysiologische Überlegungen	64
4.5.1	Zentrale Veränderungen	64

4.5.2	Periphere Veränderungen	65
4.6	Allgemeinbefinden	66
4.7	Patientencompliance	67
4.8	Limitationen der Studie	67
4.9	Überprüfung der Hypothesen und Schlussfolgerung	68
	Literaturverzeichnis	70
	Anhang	81
	Publikationen	82
	Danksagung	83
	Lebenslauf	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle	1.1	Statistisches Bundesamt Deutschland: Die 10 häufigsten Todesursachen im Jahr 2004
Tabelle	1.2	NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz und Angina pectoris nach AHA (1994)
Tabelle	1.3	Funktionelle Einteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit nach Weber und Janicki (1985)
Tabelle	1.4	Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Hoppe (2001)
Tabelle	2.1	Medikation der Studienteilnehmer
Tabelle	2.2	Anthropometrische, klinische und spiroergometrische Daten der Studienteilnehmer
Tabelle	2.3	Beurteilung der Troponin T-Konzentration und weiteres Vorgehen nach Herstellerangaben (Boehringer Mannheim)
Tabelle	2.4	Angewendete statistische Testverfahren
Tabelle	3.1	Anzahl der Trainingstage und Trainingsdauer
Tabelle	3.2	Echokardiographische Parameter in T und KO

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	1.1	VT-Bestimmung mittels V-Slope-Methode (nach Beaver et al., 1986)
Abbildung	2.1	Allgemeiner Studienablauf
Abbildung	2.2	Ablauf der Fahrrad-Spiroergometrie mit Rampenprotokoll
Abbildung	3.1	Sauerstoffaufnahme an der VT in T und KO
Abbildung	3.2	Herzfrequenz-Leistungskurve in T
Abbildung	3.3	Herzfrequenz-Leistungskurve in KO
Abbildung	3.4	Adrenalin-Konzentration in T
Abbildung	3.5	Adrenalin-Konzentration in KO
Abbildung	3.6	Noradrenalin-Konzentration in T
Abbildung	3.7	Noradrenalin-Konzentration in KO
Abbildung	3.8	Laktat-Leistungskurve in T
Abbildung	3.9	Laktat-Leistungskurve in KO
Abbildung	3.10	Sauerstoffaufnahme in T
Abbildung	3.11	Sauerstoffaufnahme in KO
Abbildung	3.12	Ventilation in T
Abbildung	3.13	Ventilation in KO
Abbildung	3.14	Atemäquivalent für CO ₂ in T
Abbildung	3.15	Atemäquivalent für CO ₂ in KO
Abbildung	3.16	Atemäquivalent für CO ₂ an VT in T und KO
Abbildung	3.17	Veränderung des Allgemeinbefindens in T und KO
Abbildung	3.18	Korrelation zwischen der VT-Differenz und der Likert-Skala

Abkürzungsverzeichnis

A \ddot{A} CO ₂	Atemäquivalent für Kohlendioxid (VE/VCO ₂)
A \ddot{A} O ₂	Atemäquivalent für Sauerstoff (VE/VO ₂)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ANP	atrial natriuretic peptide
AT	Abschlusstest
BNP	brain natriuretic peptide
CHF	Chronic Heart Failure
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Eingangstest
et al.	und andere
HF	Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
KO	Kontrollgruppe
La	Laktat
m	männlich
Max	Maximum
NYHA	New York Heart Association
P _{ET}	endexpiratorischer Partialdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RQ	Respiratorischer Quotient
T	Trainingsgruppe
TnT	Troponin T
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
V _E	Ventilation, Atemminutenvolumen
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme (VO _{2peak})
VT	Ventilatorische Schwelle
W	Watt
w	weiblich
ZT	Zwischentest

Zusammenfassung

Effektivität und Sicherheit eines kontrollierten Ausdauertrainings an der spiroergometrisch bestimmten Ventilatorischen Schwelle (VT) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit

Einleitung Bei Patienten, die an chronischer Herzinsuffizienz leiden, wird die Auswirkung von Ausdauertraining häufig anhand von Veränderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme dokumentiert. Dies kann jedoch irreführend sein, wenn ein Test wegen schwankender Tagesform, Motivationsmangel, Angst vor kardialen Ereignissen oder vorzeitig durch den Arzt beendet wird. Die Ventilatorische Schwelle (VT) ist ebenso wie die submaximale Herzfrequenz und Blutlaktatkonzentration unabhängig vom Erreichen der Maximalbelastung. Das Ziel dieser Studie war zu überprüfen, ob Ausdauertraining bei chronisch herzinsuffizienten Patienten unter alleiniger Verwendung von submaximalen ergometrischen Parametern dokumentiert werden kann und Trainingseffekte beurteilt werden können.

Methodik 31 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit (61 ± 9 Jahre, NYHA II: $n=24$, NYHA III: $n=7$, $VT=11,7 \pm 2,0$ ml/kg·min) wurden rekrutiert. Die Studienteilnehmer wurden in eine Trainingsgruppe (T: $n=16$, 12 Wochen Training auf einem Fahrradergometer, 4-5 Mal wöchentlich, jeweils 45 Minuten an der VT) oder eine sportlich inaktive Kontrollgruppe (KO: $n=15$) randomisiert. Fahrradspiroergometrien als Rampenprotokolle mit simultaner Messung von Atemgasparametern, Herzfrequenz und kapillären Blutlaktatkonzentrationen wurden bei Studienbeginn und nach 12 Wochen durchgeführt. Die Adrenalin- und Noradrenalin-Spiegel wurden in Ruhe, nach 3 Belastungsminuten und bei maximaler Belastung bestimmt. Veränderungen des allgemeinen Wohlbefindens wurden mit Hilfe einer 5-Punkte Likert-Skala am Studienende festgestellt. Zur statistischen Analyse wurden die Prä-Post-Differenzen auf Inter-Gruppen-Unterschiede untersucht.

Ergebnisse Es traten keine kardiopulmonalen Ereignisse während der Belastungstests und während des Trainings auf. Erhöhte Troponin T-Konzentrationen wurden nicht beobachtet. Die VT stieg in T um $0,13$ l/min an, wobei sie in KO um $0,01$ l/min sank ($p < 0,01$). Das allgemeine Wohlbefinden

verbesserte sich signifikant in T im Vergleich zu KO ($p < 0,001$) und korrelierte schwach mit den Veränderungen der VT ($r = 0,48$, $p = 0,01$). Nach der Trainingsphase war die Ruhe-Herzfrequenz in T um 9 Schläge pro Minute niedriger, dagegen blieb die Ruhe-Herzfrequenz in KO unverändert ($p < 0,001$). Unter Belastung sank die Herzfrequenz durchschnittlich in T um 6-9, hingegen in KO nur um 1-3 Schläge pro Minute ($p < 0,05$). Die Serum-Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin blieben in Ruhe und unter Belastung durch das Training nahezu unbeeinflusst, lediglich bei maximaler Belastung wurde ein Trend mit einer Abnahme in T für die Noradrenalin-Konzentration beobachtet ($p = 0,088$). Trainingsinduziert signifikant erniedrigte Blutlaktatkonzentrationen wurden erst im höheren Belastungsbereich gefunden (7. und 8. Minute des Rampenprotokolls). Die Kurven der Sauerstoffaufnahme, der Ventilation und des Atemäquivalents für Kohlendioxid blieben durch Training unbeeinflusst ($p > 0,1$), ebenso das Atemäquivalent für Kohlendioxid an der VT.

Schlussfolgerung Diese Studie zeigt, dass Ausdauertraining an der VT bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sicher und effektiv durchführbar ist. Trainingseffekte können mit Hilfe der VT und der Herzfrequenz zuverlässig dokumentiert werden, während Blutlaktatkonzentrationen erst bei höheren Belastungsstufen die notwendige Trennschärfe liefern. Somit ist eine aussagekräftige ergometrische Testung und Trainingssteuerung auch ohne Maximalmessungen möglich.

Summary

Effectiveness and safety of endurance training at the ventilatory threshold (VT) in patients with chronic heart failure caused by coronary artery disease

Introduction In patients suffering from congestive heart failure (CHF) the impact of endurance training is often documented by the use of maximal oxygen uptake as the criterion measure. This can be misleading when patients stop exercising prematurely due to changes in the form of the day, lack of motivation, fear of cardiac events, or early interruption by the investigator. For an evaluation of endurance capacity, the ventilatory threshold (VT) as well as plots of heart rate and lactate concentration versus power output are equally valuable with no dependency on maximal effort. Therefore, the purpose of this study was to test if endurance training in CHF patients can be prescribed and its effectiveness be evaluated by use of submaximal ergometric parameters only.

Methods 31 stable CHF patients with documented coronary artery disease (61 ± 9 years, NYHA II: $n=24$, NYHA III: $n=7$, $VT=11.7 \pm 2.0$ ml/kg·min) were recruited. Subjects were randomly assigned to a training group (T: $n=16$, 12 weeks training on cycle ergometer, 4-5 times a week, each session 45 minutes at VT) or an inactive control group (CO: $n=15$). Bicycle ramp protocols with simultaneous determination of gas exchange parameters, heart rate and capillary lactate concentrations were carried out before and after the intervention. Serum levels of epinephrine and norepinephrine were measured at rest, after 3 minutes of exercise and at peak exercise. Changes in general well-being were evaluated by a 5-point Likert scale. For statistical analysis, inter-group comparisons of pre-post differences were carried out.

Results No adverse medical events occurred throughout the ergometric testing and training. No elevations of cardiac troponin T were observed. VT increased by 0.13 l/min in T whereas VT decreased by 0.01 l/min in CO ($p < 0.01$ between groups). General well-being was significantly improved in T in comparison to CO ($p < 0.001$) and was weakly correlated to changes in VT ($r=0.48$, $p=0.01$). After the training phase, resting heart rate was significantly reduced by 9 bpm in T versus CO where the resting heart rate remained unchanged ($p < 0.001$).

During incremental exercise, average heart rate decreases of 6-9 bpm were detected in T as compared to 1-3 bpm in CO ($p < 0.05$). Serum levels of epinephrine and norepinephrine were unaffected by training, only a minor trend was observed for norepinephrine at peak exercise with a decline in T but no changes in CO ($p = 0,088$). Training induced decreases in blood lactate concentrations were only found at higher exercise intensities (7th and 8th min of the ramp protocol). The course of oxygen uptake, minute ventilation and ventilatory equivalent for carbon dioxide remained unaffected by training ($p > 0.1$), as well as ventilatory equivalent for carbon dioxide at VT.

Conclusions This study demonstrates that endurance training at VT in patients with CHF is applicable, safe and effective. Training effects can be reliably documented using VT as well as submaximal heart rate measurements whereas blood lactate concentrations do not provide sufficient sensitivity at lower submaximal exercise intensities. Therefore, it was shown that valid ergometric testing and exercise prescription are possible in CHF patients without requiring patients to exercise to their maximal level.

1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat die Mortalität durch die koronare Herzkrankheit in den westlichen Ländern besonders als Folge verbesserter Prävention und Therapie abgenommen. Medizinische Fortschritte begünstigen ein längeres Überleben und verändern die Altersstruktur der Bevölkerung. Mit dem Älterwerden nehmen jedoch die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz weiter zu. Der Anteil der herzinsuffizienten Patienten wird in der Gesamtbevölkerung zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr auf 1%, zwischen dem 65. und 75. auf 2-5% und nach dem 80. Lebensjahr auf über 10% geschätzt (Hoppe und Erdmann, 1998; Ho et al., 1993). Obwohl die therapeutischen Möglichkeiten verbessert wurden, steht die koronare Herzkrankheit weiterhin weltweit an der Spitze der häufigsten Todesursachen (Schanzenbächer et al., 2001). Ungefähr ein Fünftel der Deutschen sterben an den akuten oder chronischen Folgen einer Herzkranzgefäßverengung (Tab.1). Besonders hervorzuheben sind die Komplikationen wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen und plötzlicher Herztod. Die damit verbundenen Hospitalisationsraten haben sich in verschiedenen europäischen Ländern im letzten Jahrzehnt verdoppelt, so dass das komplexe Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz mit hoher Morbidität und Mortalität in entsprechenden Kosten resultiert (Cowie et al., 1997; Massie und Shah, 1997). Betrachtet man die Anteile der einzelnen Krankheiten an den gesamten Krankheitskosten, stehen die Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems im Jahr 2002 mit 35,4 Mrd. Euro oder einem Anteil von 15,8% auf dem ersten Platz. Davon entfielen 8,1 Mrd. Euro auf Hochdruckerkrankungen (Hypertonie), 7,8 Mrd. Euro auf zerebrovaskuläre Krankheiten und 7,0 Mrd. Euro auf ischämische Herzkrankheiten (Statistisches Bundesamt Deutschland: Böhm et al., 2004).

Sterbefälle in Deutschland nach den 10 häufigsten Todesursachen ¹ im Jahr 2004		
Todesursache	Gestorbene	
	Anzahl	Anteil in % an Todesfällen insgesamt
Chronische ischämische Herzkrankheit	84 163	10,3
Akuter Myokardinfarkt	61 736	7,5
Herzinsuffizienz	48 184	5,9
Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	39 798	4,9
Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	32 241	3,9
Bösartige Neubildung des Dickdarmes	19 420	2,4
Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	19 390	2,4
Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	18 395	2,2
Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	17 768	2,2
Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus	15 952	1,9

¹ Ohne Totgeborene und ohne gerichtliche Todeserklärungen.

Tabelle 1.1 Statistisches Bundesamt Deutschland: Todesursachen in Deutschland
2004

Prognostisch zeigten Ergebnisse der Framingham-Studie, dass nach Diagnosestellung der Herzinsuffizienz die 5-Jahres-Überlebensrate der Männer bei 25% und die der Frauen bei 38% liegt. Die mediane Überlebenszeit betrug 1,7 Jahre für die Männer und 3,2 Jahre für die Frauen (Ho et al., 1993). In der SOLVD-Präventionsstudie nahm das Risiko, innerhalb eines Jahres zu sterben, bei symptomatisch gewordenen Patienten gegenüber den asymptomatisch gebliebenen um das 4,8-fache zu (Yuyuf, 1992). Entsprechend nahm die Einjahresmortalität bei Herzinsuffizienz mit dem Schweregrad der Erkrankung zu, bei NYHA II lag sie bei ca. 20% und bei NYHA IV bei ca. 60% (Bertel, 1993).

Aufgrund der sehr ungünstigen Prognose der Herzinsuffizienz, die sogar vergleichbar mit vielen malignen Tumoren ist, besteht die Notwendigkeit, die therapeutischen Möglichkeiten zu verbessern und auszubauen.

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Definition

Definiert ist die koronare Herzkrankheit (KHK) als Manifestation einer Arteriosklerose an den Koronararterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust der Gefäßwand und Lumeneinengung. Es kommt zur Minderperfusion, die als Koronarinsuffizienz bezeichnet wird und sich in der Diskrepanz von Sauerstoffangebot und -bedarf äußert (Schanzenbächer et al., 2001).

1.1.2 Ätiologie der KHK

Die Prädilektionsstelle der Koronarsklerose ist der Anfangsteil der drei großen Herzkranzgefäße (Ramus interventricularis, Ramus circumflexus und die rechte Koronararterie). Je nach Anzahl der befallenen Hauptäste wird von Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung gesprochen (Schanzenbächer et al., 2001; Meyer, 2000). Die myokardiale Ruhedurchblutung, die unter Belastung um den Faktor 4-6 gesteigert werden kann (Koronarreserve), beträgt ca. 300-400 ml/min (Mörl et al., 1998). Da schon im Ruhezustand die kardiale Sauerstoffausschöpfung bei ca. 75% liegt und eine weitere Steigerung kaum möglich ist, wird der unter Belastung erforderliche Sauerstoffbedarf hauptsächlich über eine vermehrte Koronarperfusion gewährleistet. Die Arteriosklerose führt somit zu einer verringerten Koronarreserve und letztlich zur Koronarinsuffizienz. Diese kann bei einem chronischen Fortschreiten der Arteriosklerose durch gute Ausbildung eines Kollateralnetzes kompensiert werden, andernfalls droht eine myokardiale Ischämie (Schanzenbächer et al., 2001; Meyer, 2000).

1.1.3 Arteriosklerose

Die Arteriosklerose wird nach einer Definition der WHO als variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media, definiert. Auch kann eine initiale Endothelschädigung der Ausgangspunkt für mehrere aufeinanderfolgende Reaktionen sein, an deren Ende die arteriosklerotisch veränderte Gefäßwand steht. Nach Endothelschädigung lagern sich Fette streifenförmig in die Gefäßwand ein. Durch Phagozytose dieser Fette entwickeln sich Monozyten zu sog. „Schaumzellen“. Es folgt eine chronische Entzündungsreaktion mit Leukozyteninfiltration und Proliferation glatter Muskelzellen in der Intima der Gefäßwand. Schließlich bilden sich fibröse Plaques, bestehend aus Bindegewebe, Cholesterineinlagerungen, Zellen und nekrotischem Material. Kalkeinlagerungen können folgen. Am Ende steht die stenotisch bedingte chronische Minderperfusion oder bei Aufbrechen bzw. Ablösen eines Plaques ein akuter Gefäßverschluss in Form eines Myokardinfarktes (Mörl et al., 1998; Meyer, 2000). Beschleunigt werden diese Reaktionen durch Mediatoren, die aus dem Endothel (PDGF = platelet-derived growth factor) und den Thrombozyten (Thromboxan A₂: Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion) freigesetzt werden (Mörl et al., 1998). Wichtig im Zusammenhang mit der Entstehung der KHK sind nach neuesten Erkenntnissen das von Endothelzellen gebildete Stickstoffmonoxid (NO = EDRF = endothelium-derived relaxing factor: Vasodilatation, Hemmung der Thrombozytenfunktion), das Prostazyklin (PGI₂: Vasodilatation, Hemmung der Thrombozytenfunktion), der Gewebsplasminogenaktivator (t-PA: Umwandlung von Plasminogen in Plasmin ⇒ Fibrinolyse) (Schanzenbächer et al., 2001). Eine weitere Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose wird von anderen Autoren auch einer Infektion mit Chlamydia pneumoniae zugesprochen (Mörl et al., 1998).

1.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Verschiedene Risikofaktoren, die sich bei gleichzeitigem Vorhandensein nicht nur additiv, sondern potenzierend auf die Entwicklung einer KHK auswirken, sind bekannt. Hierbei werden nicht beeinflussbare und beeinflussbare Faktoren

unterschieden, die wiederum in 1. und 2. Ordnung eingestuft werden (Herold, 1999): Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren gehören das Alter, männliches Geschlecht und die genetische Disposition bzw. die positive Familienanamnese. Beeinflussbare Faktoren sind eine Hyperlipidämie, der Nikotinkonsum, die arterielle Hypertonie, der Bewegungsmangel, die Adipositas, der Diabetes mellitus, das Schlaf-Apnoe-Syndrom, die Hyperhomocysteinämie, die Lipoprotein(a)-erhöhung und der Dysstress (Meyer, 2000).

1.2 Herzinsuffizienz

1.2.1 Definition

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome (Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention) bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt (Riegger, 2001).

Die KHK ist neben der arteriellen Hypertonie die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz (Osterziel und Dietz, 2000). Nach dem zeitlichen Verlauf wird zwischen einer akuten (z.B. Myokardinfarkt) und chronischen (z.B. KHK) Herzinsuffizienz, nach dem betroffenen Ventrikel eine Links-, Rechts- und Globalherzinsuffizienz unterschieden (Riegger, 2001). Bei Rechtsherzinsuffizienz staut sich das Blut im Venensystem des großen Kreislaufs, da der rechte Ventrikel nicht in der Lage ist, ein ausreichendes Blutvolumen in den pulmonalen Kreislauf zu pumpen. Es kann zu einer Gewichtszunahme, peripheren Ödemen, Anasarka, Stauungsleber, Leberinsuffizienz, Aszites, Stauungsniere, Proteinurie, Stauungsgastritis und hepatojugulärem Reflux kommen. Bei Linksherzinsuffizienz schafft es der linke Ventrikel nicht, das Blut in ausreichendem Maße in den großen Kreislauf zu pumpen, so dass das Blutvolumen im Lungenkreislauf erhöht ist. Es können pulmonale Stauung, Dyspnoe, Orthopnoe, Tachypnoe, Lungenödem, Zyanose, Leistungsminderung, Schwächegefühl und zerebrale Funktionsstörungen auftreten (Riegger, 2001). Sowohl Rechts- als auch Linksherzinsuffizienz können mit

Kardiomegalie, Pleuraergüssen, Herzrhythmusstörungen und Nykturie einhergehen. Bei der Globalherzinsuffizienz sind beide Herzkammern betroffen (Erlemeier und Bleifeld, 1992).

1.2.2 Einteilung der Herzinsuffizienz

Die wohl am weitesten verbreitete Einteilung der Herzinsuffizienz ist die Klassifizierung der NYHA (New York Heart Association). Die aktuelle 9. Fassung vom März 1994 enthält neben den funktionellen Kriterien zum Grad der körperlichen Leistungseinschränkung auch objektive diagnostische Parameter (AHA, 1994) und die Graduierung des Schweregrads pektanginöser Symptome (Campeau, 1976).

Funktionelle Klassifikation		Objektive Einschätzung	
I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen (HRST), Dyspnoe oder Angina pectoris.	A	Keine objektive Hinweise für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, HRST, Dyspnoe oder Angina pectoris.	B	Objektive Hinweise für eine leichte Herz-Kreislauf-Erkrankung
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, HRST, Dyspnoe oder Angina pectoris.	C	Objektive Hinweise für eine mittel- bis höhergradige Herz-Kreislauf-Erkrankung
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei jeglicher körperlicher Aktivität. Symptome der Herzinsuffizienz oder Angina pectoris in Ruhe.	D	Objektive Hinweise für eine schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung

Tabelle 1.2 NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz und Angina pectoris (AHA, 1994)

Die Weber-Klassifikation beurteilt unter Berücksichtigung spiroergometrischer Daten die Leistungsfähigkeit objektiver.

Klasse	Schweregrad	VO _{2max} (ml/kg·min)	Ventilatorisch Schwelle (ml/kg·min)
A	mild	>20	>14
B	mild-mäßig	16-20	11-14
C	mäßig-schwer	10-16	8-11
D	schwer	<10	<8

Tabelle 1.3 Funktionelle Einteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit nach Weber und Janicki (1985)

1.2.3 Kompensationsmechanismen

Die Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung mit Funktionseinschränkungen von Herz, Kreislauf, Nieren und Skelettmuskulatur. Die Pumpleistung, also das Herzzeitvolumen (HZV), ist abhängig von der Vorlast (diastolische Vordehnung des Myokards entsprechend dem enddiastolischen Ventrikelvolumen → Frank-Starling-Mechanismus), der Kontraktilität (Inotropie), der Nachlast (systolische Ventrikelwandspannung entsprechend dem peripheren Widerstand) und der Herzfrequenz (Ertl, 2001). Bei Herzinsuffizienz sinkt das HZV anfangs nur unter Belastung, später auch in Ruhe. Um dem entgegen zu wirken, werden verschiedene Kompensationsmechanismen ausgelöst.

Mit abnehmendem Schlagvolumen nimmt der diastolische Füllungsdruck zu. Dies führt über den Frank-Starling-Mechanismus wieder zu einem ansteigenden Schlagvolumen (Erlemeier und Bleifeld, 1992). Mit zunehmender Herzinsuffizienz verliert der Frank-Starling-Mechanismus seine Wirksamkeit (Fuchs und Drexler, 2000). Wenn das Schlagvolumen weiter absinkt, fällt schließlich auch der arterielle Blutdruck. Über Vasopressoren im Bereich der Aorta und der Carotissinus sowie über kardiopulmonale Barorezeptoren steigt der Sympathikotonus. Ansteigende adrenerge Stimulation erhöht die Herzfrequenz (positive Chronotropie), die Kontraktilität (positive Inotropie), das Schlagvolumen und reduziert das endsystolische Volumen (Fuchs und Drexler, 2000). Zusätzlich hilft die

katecholaminbedingte periphere Vasokonstriktion, den Blutdruck zu stabilisieren. Jedoch kommt es durch die Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet zu einer renalen Minderperfusion, wodurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert wird. Daraus resultiert neben einer vasokonstriktiven Verstärkung durch Angiotensin eine erhöhte Natrium- und Wasserretention (Erlemeier und Bleifeld, 1992). Durch zentrale Barorezeptoren wird Vasopressin freigesetzt, welches ebenfalls zu Flüssigkeitsretention und peripherer Widerstandserhöhung beiträgt. Auch Endothelin, ein potenter Vasokonstriktor, der vom vaskulären Endothel und Myokard produziert wird, ist an der Regulation von Myokardfunktion, Gefäßtonus und peripherem Widerstand bei Herzinsuffizienz beteiligt (Ertl, 2001).

Diese endogenen vasokonstriktorisches und flüssigkeitsretinierenden Systeme werden unter physiologischen Bedingungen durch antagonistische Systeme über komplexe Interaktionen in einem empfindlichen Gleichgewicht gehalten. Aus der Gruppe der natriuretischen Peptide scheinen vor allem das „atrial natriuretic peptide“ (ANP) und das „brain natriuretic peptide“ (BNP) bei Herzinsuffizienz eine Rolle zu spielen. ANP wird primär aus den Vorhöfen, BNP aus den Ventrikeln bei Vorhofdehnung bzw. erhöhtem Füllungsdruck freigesetzt (Ertl, 2001). Natriuretische Peptide bewirken eine Vasodilatation, erhöhen die renale Natrium-Ausscheidung und haben antiproliferative Effekte am Myokard. Sie werden deshalb als physiologische Antagonisten von Angiotensin II angesehen (Ertl, 2001). Trotz des initial ansteigenden arteriellen Blutdrucks und kardialen Füllungsdrucks sinken schließlich sowohl das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen. Wenn der enddiastolische Druck stärker sinkt als der endsystolische, wird auch das Schlagvolumen kleiner. Die initial kompensatorisch wirkende neuroendokrine Aktivität führt längerfristig zu charakteristischen Veränderungen der Gefäße, irreversiblen molekularen, zellulären und interstitiellen strukturellen Veränderungen des Herzens (Remodeling) (Cohn et al., 2000), Downregulation der kardialen Beta-Rezeptoren (Ungerer et al., 1996), fortschreitender Verminderung der kardiopulmonalen Baroreflexe und über Erhöhung des peripheren Widerstands zur Steigerung der Nachlast (Schrier und Abraham, 1999). Das Schlagvolumen wird noch kleiner und die Kompensationsmechanismen nehmen weiter zu. In der Folge verschlechtern die anfänglich hilfreichen Kompensationsmechanismen die hämodynamische Situation und führen zu einem Circulus vitiosus.

1.3 Diagnostik

Zur Einleitung einer adäquaten, ggf. kausalen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist es entscheidend, die Ätiologie der Herzinsuffizienz zu klären und den Schweregrad einzuschätzen.

Neben der Anamnese und der klinischen körperlichen Untersuchung kommen verschiedenste diagnostische Mittel zum Einsatz. Dazu gehören: Labor, Ruhe-EKG, Belastungs-EKG, 24h-EKG, Echokardiographie, radiologische (Thoraxröntgen, Cardio-CT, MRT) und nuklearmedizinische (Myokardszintigraphie, Radionuklid-ventrikulographie, Positronen-Emissions-Tomographie) Diagnostik und die Koronarangiographie. Auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen diagnostischen Verfahren wird bis auf die für diese klinische Studie wichtige Spiroergometrie verzichtet. Diese wird im Teil Methodik ausführlich beschrieben.

1.4 Therapie

Die Herzinsuffizienz-Therapie hat das Ziel, die Letalität zu senken, die Progression einer bestehenden kardialen Funktionsstörung bereits im asymptomatischen Stadium zu vermeiden bzw. zu verlangsamen, die Symptome und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, die Hospitalisationsrate zu vermindern und hämodynamische Parameter zu verbessern. Hierzu stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen zur Verfügung (Hoppe und Erdmann, 2001).

Die erste therapeutische Maßnahme sollte immer die Reduzierung der kardiovaskulären Risikofaktoren sein, wobei körperliches Training eine bedeutende Rolle einnimmt. In der Regel wird jedoch eine medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika oder Digitalis erforderlich.

1.4.1 Medikamentöse Therapie

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Ja			
Beta-Blocker	Nach Myokardinfarkt	Ja		
Diuretika	Nein	Flüssigkeitsretention	Ja	
Aldosteronantagonist	Nein		Ja	
Herzglykoside	Vorhofflimmern		Ja	

Tabelle 1.4 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz (modifiziert nach Hoppe und Erdmann, 2001)

1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie

1.4.2.1 Körperliches Training

Einen zentralen Stellenwert in der Prävention und Therapie der KHK und deren Folgeerkrankungen nimmt heute neben der Medikation die körperliche Aktivität ein. Körperliches Training war früher bei chronischer Herzinsuffizienz kontraindiziert. Schonung, sogar Bettruhe wurden zur Vermeidung einer akuten kardialen Verschlechterung verordnet. Herzinsuffiziente Patienten sollten in jeder Hinsicht körperliche Belastungen vermeiden. Infolge der verordneten Immobilität kam es zu unerwünschten Effekten wie Skelettmuskelatrophie und Belastungsintoleranz.

Daher erwachte in den 80er Jahren langsam das Interesse an der Durchführung von Training für herzinsuffiziente Patienten. Die Sicherheit und Effektivität eines körperlichen Trainings mussten zunächst geprüft werden. In den ersten Studien zeigte sich schon eine deutliche Steigerung der körperlichen Belastbarkeit nach der Durchführung eines Trainingprogramms. Trotzdem wurden erst in den späten 80er Jahren Trainingsstudien für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit gezielten Fragestellungen durchgeführt (Coats et al., 1990; Sullivan et al., 1988). Die Zunahme der Studien in den vergangenen Jahren spiegelt das wachsende Interesse und die Wichtigkeit von peripheren Manifestationen der chronischen Herzinsuffizienz (Clark

et al., 1997) und den damit verbundenen Kosten wider (Massie und Shah, 1997; Georgiou et al., 2001).

So können die Vorteile von Trainingskomponenten in der kardialen Rehabilitation seit einigen Jahren als belegt gelten. Dazu gehören unter anderem die verbesserte Belastungstoleranz, verringerte Symptome wie Dyspnoe, körperliche Erschöpfung, Schlafstörungen, frühzeitige muskuläre Erschöpfung und eine günstigere NYHA-Klassifikation. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt bei stabiler Herzinsuffizienz mittlerweile eine regelmäßige körperliche Aktivität, z. B. 5-mal pro Woche 20 Minuten oder 3-mal pro Woche 30–45 min Radfahren mit einer Belastung von 40–80% der maximalen Herzfrequenz bzw. Sauerstoffaufnahme (Hoppe und Erdmann, 2001). Es wird jedoch deutlich, dass bisher keine Standardempfehlungen zur Trainingsdurchführung, insbesondere für die Trainingsintensität existieren. Gerade bei Patienten, die an chronischer Herzinsuffizienz leiden, ist eine Trainingsvorgabe anhand eines Prozentwertes der maximalen Herzfrequenz oder der maximalen Sauerstoffaufnahme potenziell ungenau bzw. interindividuell uneinheitlich. Häufig erreichen herzinsuffiziente Patienten wegen einsetzender Dyspnoe, Angina pectoris, Motivationsmangel, Angst vor kardialen Ereignissen oder vorzeitigen Abbruchs durch den Arzt nicht die maximale Ausbelastung. Durch eine große Spanne vorgegebener Prozentwerte des Maximalwerts wird die Trainingsintensität noch ungenauer. Im Gegensatz dazu führt die VT als submaximaler Parameter zu einer individuell kalkulierbaren Intensitätsdosierung bei verschiedenen Patienten, da sie dem ersten Anstieg der Blutlaktatkonzentration entspricht und unabhängig vom Erreichen der Maximalbelastung ist (siehe unten). Die Höhe des Trainingsreizes ist interindividuell einheitlicher.

1.5 Ventilatorische Schwelle (VT)

Der Begriff „Ventilatorische Schwelle“ ist in seiner Verwendung im Rahmen dieser Arbeit synonym mit der anaeroben Schwelle nach Wasserman et al. (1973).

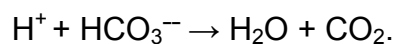
Diese darf nicht mit der anaeroben Schwelle nach Kindermann et al. (1979) verwechselt werden. Kindermann bezeichnet den ersten signifikanten Laktatanstieg unter ansteigender Belastung über den Ruhewert hinaus als aerobe Schwelle (vgl. auch Meyer und Kindermann, 2003). Der aerob-anaerobe Übergang, der mit der aeroben Schwelle beginnt, endet mit der individuellen anaeroben Schwelle

(anaerobe Laktatschwelle), die im Durchschnitt bei ca. 4 mmol/l liegt (Kindermann et al., 1979; Stegmann et al., 1981; Heck et al., 1985).

Die VT entspricht demnach der aeroben Laktatschwelle. Die bei höheren Intensitäten entstehende Milchsäure wird über Bikarbonat abgepuffert. Das daraufhin überproportional anfallende CO₂ führt zu einem nichtlinearen Anstieg der Ventilation und des Respiratorischen Quotienten, was definitionsgemäß die VT markiert (Wasserman et al., 1973). Kann bei zunehmender Intensität das anfallende Laktat nicht mehr abgepuffert werden, fällt der pH-Wert. Die Atmung wird zusätzlich stimuliert und die Ventilation steigt stärker überproportional an. Dieser zweite Anstieg, der etwa an der individuellen anaeroben Schwelle (anaerobe Laktatschwelle) liegt, wird als Respiratorischer Kompensationspunkt bezeichnet (Simon et al., 1983; Beaver et al., 1986; Meyer und Kindermann, 2003).

1.5.1 Physiologie

Bei geringer körperlicher Belastung wird der Energiebedarf über aerobe Stoffwechselfvorgänge, also aerobe Glykolyse, Zitratzyklus und β -Oxidation der Fettsäuren, gedeckt. Werden jedoch höhere Belastungsintensitäten erreicht, kann auf aerobem Weg die benötigte Energie nicht mehr in ausreichendem Maße bereitgestellt werden. Die anaerobe Glykolyse wird hinzugezogen. Als Endprodukt der anaeroben Glykolyse produziert der Organismus zunehmend Laktat, das Salz der Milchsäure. Um den pH-Wert im Blut konstant zu halten, werden die aus der Milchsäure freigesetzten H⁺-Ionen durch verschiedene Puffersysteme abgefangen. Das bedeutendste ist der Bikarbonatpuffer (HCO₃⁻) (Beaver et al., 1986). Die H⁺-Ionen werden an (HCO₃⁻) gebunden und in einer chemischen Reaktion entstehen Wasser und Kohlendioxid:



Hierdurch fällt vermehrt CO₂ an. Der Partialdruck für Kohlendioxid (PCO₂) nimmt im Blut leicht zu. Dies führt über Stimulation der peripheren und zentralen Chemorezeptoren zu einer Steigerung der Ventilation. Das aus dem aeroben Metabolismus und aus dem Bikarbonatpuffer zusätzlich entstandene CO₂ wird über die Lunge abgeatmet. Die Kohlendioxidabgabe nimmt also ab einer bestimmten Belastungsintensität infolge anaerober Stoffwechselfvorgänge im Vergleich zur Sauerstoffaufnahme (VO₂) überproportional zu. Am Punkt des ersten

überproportionalen Anstiegs der Kohlendioxidabgabe (V_{CO_2}) liegt die Ventilatorische Schwelle, die als Sauerstoffaufnahme (VO_2) oder in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\%VO_{2max}$) angegeben wird. Nach Wasserman et al. (1994) kennzeichnet die Ventilatorische Schwelle die höchste Sauerstoffaufnahme, die ohne Entstehung einer Laktat-Azidose von einem Organismus erreicht werden kann. In der Regel liegt diese zwischen 45 und 70% der VO_{2max} (Meyer et al., 2005 [a]). Dies entspricht der „aeroben“ Schwelle (Kindermann et al., 1979; McLellan, 1987). Wenn schließlich mit zunehmender Belastungsintensität die Pufferkapazität erschöpft ist (jenseits des Respiratorischen Kompensationspunkts), entwickelt sich eine Laktat-Azidose (Meyer et al., 2005 [a]).

1.5.2 Bestimmung der VT

Nach Wasserman et al. (1994) kann die Ventilatorische Schwelle unter Berücksichtigung der endexpiratorischen Gaskonzentrationen, der daraus berechneten V_{CO_2} und VO_2 , der Atemäquivalente und des Respiratorischen Quotienten ($RQ = V_{CO_2}/VO_2$) ermittelt werden.

Die so genannte V-Slope-Methode (Beaver et al., 1986) hat sich im Laufe der Zeit zur Standardmethode entwickelt. Diese beruht auf der an der VT beginnenden überproportionalen Zunahme von V_{CO_2} gegenüber VO_2 unter körperlicher Belastung. Wird V_{CO_2} graphisch gegen VO_2 aufgetragen, kann der Punkt, an dem die Steigerung der V_{CO_2} in Relation zur VO_2 überproportional zunimmt, als VT identifiziert werden.

Ähnlich dem V_{CO_2} verhält sich das Atemminutenvolumen (V_E). Da bei zunehmender körperlicher Belastung aufgrund anaerober Stoffwechselfvorgänge vermehrt CO_2 anfällt, steigt V_E anfangs linear und dann durch den CO_2 -vermittelten Atemantrieb ab der VT überproportional zu VO_2 an. Wenn nun V_E gegen VO_2 graphisch aufgetragen wird, liegt die VT an dem Punkt, an dem das Atemäquivalent für Sauerstoff ($A\ddot{A}O_2 = V_E/VO_2$) ansteigt, also V_E überproportional gegenüber VO_2 steigt.

Aufgrund der zunehmenden Ventilation beginnt auch der endexpiratorische Sauerstoff-Partialdruck ($P_{ET}O_2$) zu steigen. Daher kann die VT alternativ als Steigungsbeginn des $P_{ET}O_2$ bestimmt werden.

Auch der RQ wird von V_{CO_2} beeinflusst. Dieser nimmt mit dem unter Belastung zusätzlich anfallenden CO_2 ab der VT überproportional zu (Gitt et al., 1994).

Unter diesen VT-Bestimmungsmöglichkeiten hat sich die V-Slope-Methode (Abb. 1.3) durchgesetzt, die auch in dieser Studie verwendet wurde.

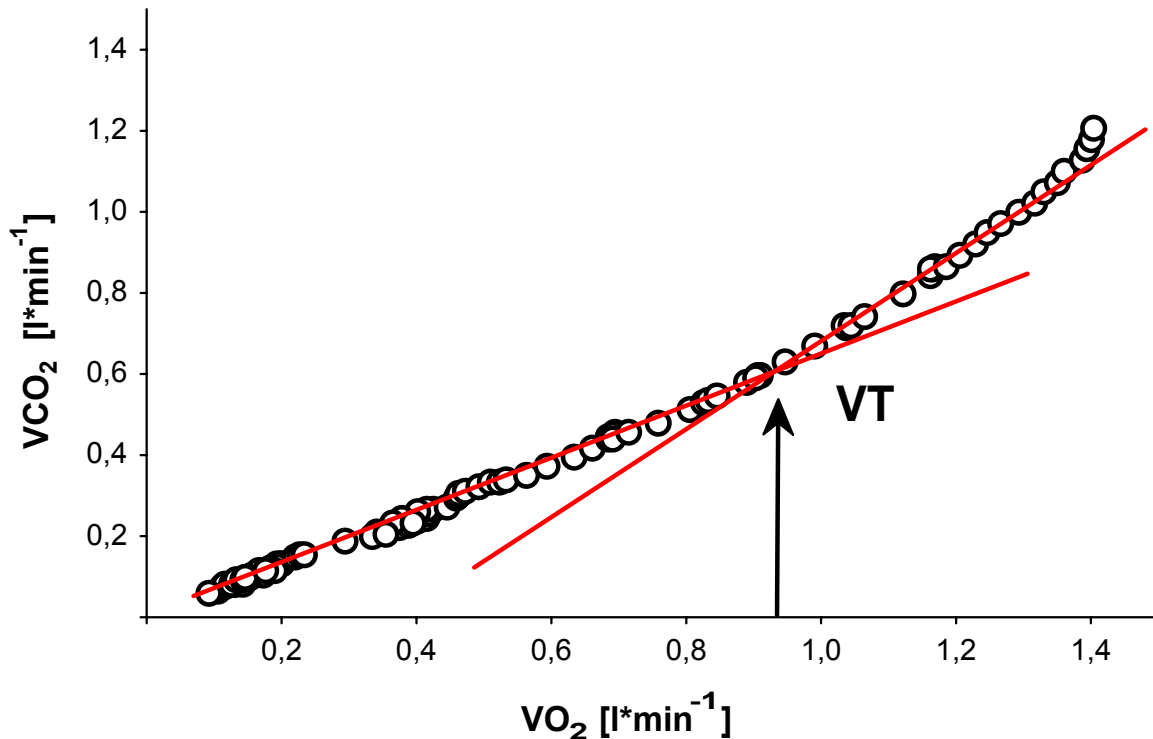


Abbildung 1.1 VT-Bestimmung mittels V-Slope-Methode (nach Beaver et al., 1986)

1.5.3 Die VT als Trainingsvorgabe

In den bisherigen Studien wurde die VT hauptsächlich als diagnostischer Parameter betrachtet. Therapeutisch stand die VT als mögliche Intensitätsvorgabe bei der Trainingssteuerung herzinsuffizienter Patienten eher im Hintergrund. Im amerikanischen Raum wird mehr für eine Trainingsteuerung nach einer bestimmten Prozentangabe der VO_{2max} oder der maximalen Herzfrequenz plädiert. Jedoch wird bei herzinsuffizienten Patienten im Belastungstest die wahre maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) aufgrund von Tagesschwankungen oder mangelnder symptomlimitierter Ausbelastung häufig nicht erreicht (Simonton et al., 1988). Statt der VO_{2max} , die durch eine fehlende Zunahme der VO_2 trotz weiterer Belastungssteigerung gekennzeichnet ist (Buchfuhrer et al., 1983), wird bei fehlender Plateaubildung der Sauerstoffaufnahme die erreichte VO_2 als VO_{2peak} definiert

(Winter et al., 1994). Die Höhe der zu erreichenden VO_{2peak} ist von der Motivation des Patienten abhängig (Simonton et al., 1988). Die an körperliche Schonung gewöhnten Herzpatienten vermeiden aus Angst vor einem kardialen Ereignis intensive körperliche Belastung und erreichen oft selbst bei guter Motivation keine kardiopulmonale Ausbelastung. Eine Intensitätsvorgabe, die in vorausgegangen Studien zwischen 40 und 80 Prozent dieses Maximalwertes schwankte (Meyer et al., 2004 [a]), ist verständlicherweise ungenau, insbesondere da diese Werte einer metabolischen Begründung entbehren. Eine individuell sichere Ausdauerermessung und Intensitätsvorgabe scheint bei ausbelastungsabhängigen Parametern für Patienten mit CHF problematisch.

Als submaximaler Parameter ist die VT unempfindlich gegenüber der Motivation des Patienten und des Untersuchers. Sie kann daher als unanfälliger gegenüber Ausbelastungseffekten angesehen werden (Winter et al., 1994).

Da die VT das respiratorische Resultat des ersten Laktatanstiegs ist, wird sie entsprechend früh (schon bei geringen Intensitäten) erreicht. Daher können mögliche kardiale Gefährdungen durch Maximalbelastungen vermieden werden. Gewöhnungseffekte sind kaum zu erwarten. Die VT bietet insofern die Möglichkeit, Trainingserfolge und die kardiopulmonale Leistungsentwicklung zuverlässiger zu dokumentieren.

Eine Problematik besteht höchstens bei der VT-Bestimmung, da sie von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist (Gladden et al., 1985). Zahlreiche Studien haben aber gezeigt, dass die VT anhand der bereits genannten Kriterien, insbesondere der V-Slope-Methode zuverlässig bestimmt werden kann und in hohem Maße reproduzierbar ist (Simonton et al., 1988; Sullivan et al., 1990; Cohen-Solal et al., 1991; Behrens et al., 1994; Gitt et al., 1994; Löllgen et al., 1994; Winter et al., 1994). Speziell bei herzinsuffizienten Patienten erscheint die VT als Trainingssteuerung aus diesen Gründen besonders vorteilhaft.

1.6 Troponin

Für die Diagnostik des Herzinfarktes wurden die klassischen Herzenzyme Creatinkinase (CK) und das herzspezifischere Isoenzym (CK-MB) durch das Myoglobin und vor allen Dingen durch die herzspezifischen Troponine ergänzt. Diese Troponine, dazu gehören Troponin T, I und C, sind herzspezifische Proteine, die an der elektromechanischen Kopplung im Sarkomer des Myozyten beteiligt sind. Nach der Entdeckung des Troponin T durch Katus et al. (1991) und der Entwicklung labordiagnostischer Bestimmungsmethoden für die beiden Isoformen Troponin T und Troponin I (Katus et al., 1991; Bodor et al., 1992) waren in der Kardiologie die Voraussetzungen für neue Entwicklungen in der Diagnostik des Herzinfarktes gegeben. In zahlreichen klinischen Studien haben sich die Troponine als medizinisch nützliche Marker besonders in der Herzinfarkt Diagnostik erwiesen (Collison et al., 2001). Bei einem akuten Koronarsyndrom kann es infolge einer Myokardischämie zu einer Mikro- oder Makroinfarzierung kommen. Im geschädigten Myokard treten dann durch die Zell-Lyse Strukturelemente der Myofibrillen, darunter auch der Troponinkomplex mit seinen Bestandteilen, in den Intravasalraum über. Im Blut können anschließend Troponin T und I qualitativ und quantitativ bestimmt werden. Hamm et al. (1992) konnten nachweisen, dass Patienten mit instabiler Angina pectoris und positivem Troponin T einem erhöhten kardialen Risiko (Tod und Myokardinfarkt) unterliegen. Auch Hartmann et al. (1999) zeigten, dass bei Patienten mit instabiler Angina pectoris durch einen erhöhten Troponin-Wert eine geringfügige Myokardzellschädigung angezeigt wird und die Troponine ein empfindlicher Prädiktor für das nachfolgende Auftreten von Myokardinfarkt oder Tod bei diesen Patienten sind. Demnach wurde neben der Herzinfarkt Diagnostik die Risikostratifizierung der instabilen Angina pectoris die wichtigste Indikation für die Troponin-Bestimmung. Da das Troponin erst zwei Stunden nach stattgefundenem kardialen Ereignis im Blut zu erwarten ist, ergibt sich jedoch ein zeitliches Diagnostikfenster, das bisher nur durch Elektrokardiographie, Anamnese und klinische Untersuchung geschlossen werden kann.

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, ein ambulant durchzuführendes Trainingsmodell für herzinsuffiziente Patienten auf Sicherheit und Effektivität zu prüfen.

Folgende Hypothesen sind zu Beginn der Studie aufgestellt worden:

1. Ein 12-wöchiges Ausdauertraining an der VT geht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht mit einer kardialen Gefährdung einher.
2. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz profitieren von einem 12-wöchigen Ausdauertraining an der VT sowohl durch eine signifikante Zunahme der VT und eine Rechtsverschiebung der Herzfrequenzleistungskurve als auch in Form einer Verbesserung des Allgemeinbefindens.

2 Methodik

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt und von der Deutschen Herzstiftung finanziell unterstützt. Nach ausführlicher Aufklärung über sämtliche Studiendetails gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

2.1 Allgemeines Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung ist eine kontrollierte, stratifiziert-randomisierte Längsschnittstudie mit unabhängigen Stichproben. Über 12 Wochen wurden eine Trainings- und eine Kontrollgruppe beobachtet. Anschließend bestand für die Kontrollgruppe die Möglichkeit, ebenfalls ein Training zu absolvieren. Diese „Cross over-Daten“ gingen jedoch nicht in die statistische Auswertung ein.

2.2 Probanden

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine chronische Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-III auf der Basis einer angiographisch nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung vorlag.

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss:

- Höhergradige Rhythmusstörungen
- Klinisch relevante Klappenfehler
- Dilatative Kardiomyopathie
- Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, die eine fahrradergometrische Belastung ausschlossen
- Schwerwiegende zusätzliche internistische Erkrankungen (z. B. Malignom)
- Nicht bestimmbare Ventilatorische Schwelle (VT), z. B. aufgrund zu geringer maximaler Leistungsfähigkeit zur Ermittlung der VT.

Bevor die Patienten zur Studie geladen wurden, wurde in den Rekrutierungszentren zur klinisch-diagnostischen Beurteilung der Patienten eine Spiroergometrie oder eine

einfache Fahrradergometrie durchgeführt. Mögliche Gewöhnungseffekte konnten auf diese Weise minimiert werden.

Insgesamt wurden 41 Patienten mit Hilfe des Klinikums Saarbrücken und der Kardiologischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg rekrutiert. Von diesen erfüllten 6 nach eingehender Untersuchung beim Eingangstest (ET) die Einschlusskriterien nicht (5 x NYHA I, 1 x nicht-frequenzadaptiver Schrittmacher), so dass 35 Patienten an der Studie teilnahmen. Es waren im Verlauf der Studie 4 Dropouts zu verzeichnen. Drei Patienten aus der Kontrollgruppe brachen die Studie ab, zwei aus persönlichen Gründen und eine weitere Patientin erkrankte an einer akuten Pyelonephritis, welche eine stationäre Behandlung mit anschließender Medikamentenänderung erforderte.

Ein Patient aus der Trainingsgruppe ist aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation verstorben. Diese trat unabhängig vom Training auf. Bei diesem Patienten kam es in der achten Trainingswoche zwei Tage nach einem komplikationslos verlaufenen Training zu einer akuten Linksherzdekompensation, welche eine intensivmedizinische stationäre Behandlung erforderte. Das unauffällige LZ-EKG und die vorliegenden durchweg negativen Ergebnisse der Troponin T-Tests weisen auf ein unabhängig von der Studie ausgelöstes kardiales Ereignis hin, ein kausaler Zusammenhang mit dem Training scheint ausgeschlossen. Insgesamt nahmen somit 31 Patienten, 16 in der Trainings- und 15 in der Kontrollgruppe, an der Studie teil.

Die Patienten erhielten eine Medikation nach den gültigen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Hoppe und Erdmann, 2001), soweit keine Kontraindikationen bestanden (vgl. Tabelle 2.1).

Medikamente	T (n=16)	K (n=15)
ACE-Hemmer (29/31)	15	14
Diuretika (25/31)	12	13
Herzglykoside (21/31)	10	11
β -Adrenorezeptor-Blocker (21/31)	11	10

Tabelle 2.1 Medikation der Studienteilnehmer (Anzahl der Probanden mit entsprechender Medikation)

2.3 Randomisierung

Wenn die Einschlusskriterien erfüllt waren und aufgrund fehlender Ausschlusskriterien die Teilnahme der Patienten an der Studie möglich war, wurden die Teilnehmer anhand einer telefonisch durchgeführten stratifizierten Randomisierung durch eine von der Studie unabhängige Person entweder der Trainings- oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Kriterien der Stratifizierung waren Schweregrad der KHK (NYHA-Klassifikation) und die VT (≤ 35 W, 36-44 W, ≥ 45 W).

Gruppe (n=31)	T (n=16)	KO (n=15)	Gesamt	t-Test T vs. KO
Alter (Jahre)	62 ± 9	60 ± 9	61 ± 9	p=0,43
Geschlecht	m = 14 w = 2	m = 12 w = 3	m = 26 w = 5	p=0,89
Gewicht (kg)	81 ± 12	78 ± 15	80 ± 13	p=0,72
Größe (cm)	170 ± 7	173 ± 8	171 ± 8	p=0,21
BMI (kg·m ⁻²)	28,1 ± 3,8	26,1 ± 3,6	27,1 ± 3,8	p=0,18
NYHA	II (n = 12) III (n = 4)	II (n = 12) III (n = 3)	II (n = 24) III (n = 7)	p=0,48
VO_{2peak} (l·min ⁻¹) (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	1,38 ± 0,24 17,2 ± 2,9	1,34 ± 0,39 17,1 ± 3,2	1,36 ± 0,31 17,1 ± 3,0	p=0,87
P max (W)	94 ± 27	94 ± 32	94 ± 29	p=0,79
HF max	119 ± 20	119 ± 27	119 ± 24	p=0,24
La max (mmol·l ⁻¹)	3,76 ± 1,13	3,70 ± 1,64	3,73 ± 1,38	p=0,89

Tabelle 2.2 Anthropometrische, klinische und spiroergometrische Daten der Studienteilnehmer (T = Trainingsgruppe, KO = Kontrollgruppe, BMI = Body-Mass-Index, P = Leistung, HF = Herzfrequenz, La = Laktat) bei der Eingangsuntersuchung (x ± s)

2.4 Studienablauf

Zu Beginn der Studie wurde ein Eingangstest, 4 Wochen später ein Zwischentest und nach insgesamt 12 Wochen ein Abschlusstest durchgeführt. Eingangs- und Abschlusstest waren vom Ablauf identisch (Abb.2.1).

Die Trainingsgruppe erhielt die Vorgabe, über 12 Wochen 4 bis 5 Mal pro Woche über 45 Minuten (inklusive Pausen) fahrradergometrisch an der VT nach der Dauermethode zu trainieren. Vier Wochen nach Trainingsbeginn wurde zur Anpassung der Trainingsintensität ein Zwischentest durchgeführt, da zu erwarten war, dass die Patienten mit starkem Trainingsdefizit und dementsprechend reduzierter Belastungstoleranz innerhalb der ersten Trainingswochen deutlich vom Training profitieren. Zur Standardisierung der Studienbedingungen absolvierte auch die Kontrollgruppe diesen Zwischentest. Der Zwischentest ging nicht in die spätere Auswertung der Ergebnisse ein.

Die Kontrollgruppe wurde angewiesen, in den 12 Wochen bis zum AT die gewohnten Alltagsaktivitäten fortzuführen und kein körperliches Training aufzunehmen. Zur Sicherung der Compliance und zur Vermeidung von Unterbetreuung wurde die Kontrollgruppe regelmäßig in ein- bis zweiwöchigen Abständen telefonisch kontaktiert.

Alle Patienten wurden angehalten, die Medikation hinsichtlich Dosierung und Art der Arzneimittel konstant zu halten und bei erforderlichen Änderungen diese dem Studienleiter zu melden. Diese Bedingung wurde auch eingehalten. Nach ca. 12 Wochen erfolgte ein abschließender Test, der dem Eingangstest entsprach.

Der allgemeine Studienablauf wird in Abbildung 2.1 dargestellt.

Eingangstest

venöse Blutentnahme, Anamnese,
klinische Untersuchung, Echokardiographie
Fahrrad-Spiroergometrie

Stratifizierte Randomisierung

Trainingsgruppe (T)



**Training
4 Wochen**

Kontrollgruppe (KO)



**Kein Training
4 Wochen**

Zwischentest

(Trainingsadaptation)

Kurzanamnese, klinische Untersuchung

Fahrrad-Spiroergometrie



**Training
8 Wochen**



**Kein Training
8 Wochen**

Abschlusstest

Likert-Skala,
venöse Blutentnahme, Anamnese,
klinische Untersuchung, Echokardiographie
Fahrrad-Spiroergometrie

Abbildung 2.1 Allgemeiner Studienablauf

2.5 Fahrrad-Spiroergometrie

Die bei allen Tests durchgeführte Fahrrad-Spiroergometrie wurde in sitzender Position auf einem drehzahlunabhängigen, elektronisch gebremsten Fahrradergometer der Firma Lode, Holland (Modell „Excalibur Sport“) durchgeführt. Als Belastungsprogramm wurde ein Rampenprotokoll gewählt. Es begann mit einer Minute 0 Watt, gefolgt von einer kontinuierlichen Steigerung der Belastung. Dies hat den Vorteil, dass „glatte“ Kurvenverläufe der spiroergometrischen Daten bei fehlenden abrupten Belastungssprüngen vorliegen.

Die Belastungssteigerung bezüglich des Rampenprotokolls (Abb.2.2) wurde individuell für jeden Patienten unter Berücksichtigung der anamnestisch geschätzten Leistungsfähigkeit so gewählt, dass eine maximale Testdauer von 10 bis 12 Minuten angestrebt wurde (Buchfuhrer et al., 1983; Wasserman et al., 1994; Winter et al., 1994). Der potenziellen Leistungsfähigkeit entsprechend ergaben sich Rampenanstiege von 5, 10 oder 15 Watt pro Minute. Eine konstante Tretfrequenz zwischen 60 und 70 Umdrehungen pro Minute wurde den Patienten vorgegeben. Der Eingangstest wurde symptomlimitiert bis zur Ausbelastung durchgeführt. Abbruchkriterien nach Kindermann (1987) waren: Angina pectoris; EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebung $>0,2$ mV; ST-Streckensenkung $>0,2$ mV); höhergradige Herzrhythmusstörungen; RR-Verhalten (syst. > 230 mmHg, diast. > 120 mmHg); RR-Abfall.

In Ruhe wurde ein 12-Kanal-EKG, während der Belastung sowie bis zur sechsten Minute in der Nachbelastungsphase kontinuierlich ein EKG-Monitoring (6-Kanal-EKG) geschrieben. Zur genaueren Auswertung erfolgten Ausdrücke im Minutenintervall. Der Blutdruck wurde manuell sphygmomanometrisch nach Riva/Rocci in Ruhe, alle zwei Minuten während und sechs Minuten nach der Belastung gemessen.

Die spiroergometrischen Parameter (Atemminutenvolumen = V_E , expiratorischer O_2 -Gehalt = F_{EO_2} , expiratorischer CO_2 -Gehalt = F_{ECO_2}) wurden mit Hilfe des Spirometrieerätes „MetaMax I“ (Mischkammersystem) der Firma Cortex, Leipzig, in Ruhe und kontinuierlich unter Belastung ermittelt. Die abgeleiteten Größen Sauerstoffaufnahme (VO_2), Kohlendioxidabgabe (VCO_2), Respiratorischer Quotient ($RQ = VCO_2/VO_2$) und die Atemäquivalente für Sauerstoff ($A\ddot{A}O_2 = VE/VO_2$) und Kohlendioxid ($A\ddot{A}CO_2 = VE/VCO_2$) wurden bereits geräteintern aus den genannten Rohmesswerten berechnet. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) wurde nur

beim Eingangstest bestimmt, da der Abschlusstest bei Erreichen der Belastungsdauer des Eingangstests abgebrochen wurde. Ziel der Studie waren schließlich die Steuerung, Dokumentation und Beurteilung des körperlichen Trainings mit Hilfe submaximaler Parameter.

Neben den spirometrischen Parametern wurde auch die Laktat- und Katecholamin-Konzentration im kapillären Vollblut bestimmt. Für die Laktatbestimmung wurde in Ruhe und am Ende jeder Minute während der Belastung aus dem rechten hyperämisierten Ohrläppchen Kapillarblut entnommen. Die Laktatkonzentration wurde enzymatisch-amprometrisch mit dem „Super GL“ der Firma Dr. Müller Gerätebau GmbH, Flacht, einem automatischen Analysator zur Bestimmung von Glukose und Laktat in hämolysierten Blutproben, gemessen.

Zur radioenzymetrischen Bestimmung (Da Prada und Zürcher, 1976) der Katecholaminkonzentrationen wurde in Ruhe, nach drei Minuten und am Ende der Belastung aus dem linken Ohrläppchen Kapillarblut gewonnen.

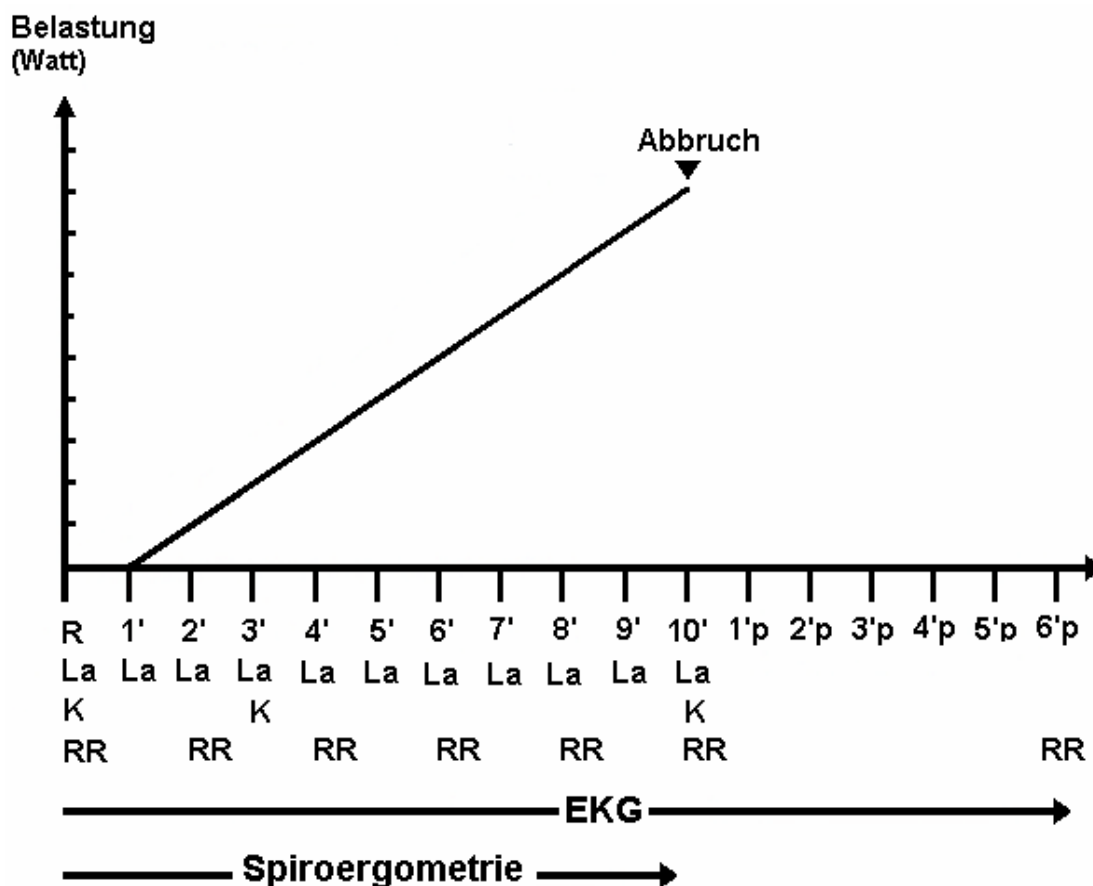


Abbildung 2.2 Ablauf der Fahrrad-Spiroergometrie mit Rampenprotokoll (R = Ruhe; La = Laktat; K = Katecholamine; RR = Blutdruck)

2.5.1 Bestimmung der VT

Zur Trainingsvorgabe wurde die VT durch eine erfahrene Person manuell nach der V-slope-Methode (Beaver et al., 1986) bestimmt. Zur statistischen Auswertung wurde die VT erneut in gleicher Weise blind bestimmt, also ohne Kenntnis der Patientendaten, jeweils die spiroergometrischen Daten des Eingangs- und Abschlusstests paarweise betrachtend. Dies erfolgte durch zwei voneinander unabhängige erfahrene Untersucher (ggf. unter Berücksichtigung der Ventilation). Die ermittelten Schwellen wurden verglichen und anschließend gemittelt. Akzeptiert wurde eine Abweichung zwischen beiden Untersuchern von $\leq 0,1$ l/min.

War die Abweichung größer als 0,1 l/min, was bei 18 von 62 Schwellenbestimmungen der Fall war, kam es zur Rücksprache zwischen den beiden Untersuchern und es wurde gemeinsam, immer noch geblindet, ggf. unter Berücksichtigung der Laktatkurve, in allen Zweifelsfällen eine Schwelle gefunden.

2.6 Training

Das Training fand in der Abteilung für Physiotherapie des Klinikums Saarbrücken statt. Die fünf drehzahlunabhängigen wirbelstromgebremsten Fahrradergometer der Firma Daum electronic GmbH, Veitsborn, wurden vor Studienbeginn geeicht. Den Teilnehmern wurde anfangs ein Ergometer zugewiesen, auf dem sie während der gesamten Studienzeit trainierten. Das Training wurde durch zwei eingewiesene Doktoranden und eine Diplomandin medizinisch überwacht und dokumentiert. Jederzeit bestand Rufbereitschaft der kardiologischen Intensivstation. Als Vorgabe galt ein Training über 12 Wochen, 4-5 Mal pro Woche mit einer 45-minütigen fahrradergometrischen Belastung an der VT. Zur Patientensicherheit wurde vor jeder Trainingseinheit nach einer kurzen Anamnese Blutdruck, Herzfrequenz und Körpergewicht kontrolliert. Die Trainings- bzw. Intensitätsvorgabe erfolgte in Form einer Wattzahl. Die Intensität entsprach der für den Probanden beim Eingangs- bzw. Zwischentest ermittelten Wattzahl an der VT. Eine Trainingseinheit dauerte inklusive der eventuell nötigen Pausen 45 Minuten. Ziel war es, das Training gemäß der Dauer- bzw. Dauerleistungsmethode, also 45 Minuten ohne Unterbrechung, durchzuführen. Erwartungsgemäß war es vielen Patienten nicht möglich, von Beginn an die 45 Minuten durchzufahren. Daher wurden den Patienten anfangs Pausen zugestanden,

um einer Überlastung und gegebenenfalls einem Complianceverlust entgegenzuwirken.

2.7 Sicherheit

Zur Erhöhung der Patientensicherheit wurde jedem Teilnehmer innerhalb der ersten beiden Wochen ein Langzeit-EKG über 24 Stunden unter Einschluss einer Trainingseinheit angelegt. Arrhythmien oder kardiale Ischämiezeichen in der Belastungs- und Nachbelastungsphase sollten auf diese Weise registriert werden. Zusätzlich wurde kardiales Troponin T nach der dritten Trainingseinheit, anschließend im 2-wöchentlichen Abstand und bei Auftreten pectanginöser Beschwerden im venösen Blut bestimmt. Mit einem semiquantitativen immunologischen Test zum spezifischen Nachweis von kardialem Troponin T (CARDIAC reader Quantitative von Boehringer, Mannheim; Auswertungsschema: Tabelle 2.3) wurde auf Zeichen einer kardialen Ischämie geprüft. Diesbezüglich ist das diagnostische Fenster von 2 Stunden bis 14 Tagen zu berücksichtigen. Zusätzliche Troponin T-Messungen oder EKG-Monitoring wurden bei Verdacht auf eine Verschlechterung der klinischen Verfassung der Patienten durchgeführt.

Troponin T-Konzentration	Bemerkung
< 0,05 ng/ml	Keine Myokardschädigung. Erneute Messung bei kardialen Symptomen
Zwischen 0,05 ng/ml und 0,1 ng/ml	Eine weitere Änderung der Troponin T-Konzentration ist bei akuter kardialer Ischämie möglich. Testwiederholung nach einer Stunde mit neuer Blutprobe.
Zwischen 0,1 ng/ml und 3 ng/ml	Es liegt eine Herzmuskelschädigung vor. Sofortiges EKG-Monitoring. Weiteres Vorgehen nach ärztlicher Beratung.
Oberhalb 3 ng/ml	Massive Herzmuskelschädigung. Sofortiges EKG-Monitoring. Stationäre Überwachung des Patienten. Studienausschluss.

Tabelle 2.3 Beurteilung der Troponin T-Konzentration und weiteres Vorgehen nach Herstellerangaben (Boehringer Mannheim)

2.8 Likert-Skala

Beim Abschlusstest wurde den Patienten eine 5-Punkte Likert-Skala vorgelegt, anhand derer sie beurteilen sollten, ob sich ihr gesundheitliches Befinden im Verlauf der Studie verändert hat. Die Abstufung wurde eingeteilt in: fühle mich viel schlechter (1), schlechter (2), gleich (3), besser (4), viel besser (5).

2.9 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde nach den Richtlinien der American Society of Echocardiology (Schiller et al., 1989) von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt, der für die einzelnen Studienteilnehmer stets beide Tests betreute, um Untersuchungsgleichheit zu gewährleisten. Auf eine geblindete bzw. doppelte Ausmessung der Parameter wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Pimär betrachtete Parameter waren: enddiastolischer Durchmesser linker Ventrikel (LVEDD), systolischer Durchmesser linker Ventrikel (LVSD) und fraktionelle Verkürzung (FS).

2.10 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms STATISTIKA (Version 5.0). Vor Durchführung der Varianzanalyse wurden die Differenzen der Parameter von Eingangstest und Abschlusstest jeweils für die Trainings- und Kontrollgruppe berechnet. Anschließend wurden diese Differenzen der Trainingsgruppe mit denen der Kontrollgruppe zur Ermittlung eines evtl. Trainingseffekts verglichen. Zur statistischen Analyse der Werte für Herzfrequenz, Katecholamine, Laktat, VO_2 , $A\ddot{A}CO_2$ und V_E wurde bis zur 6. Belastungsminute (vollständiger Datensatz) per 2-faktorieller Varianzanalyse (Faktor 1: Gruppe [T vs. KO]; Faktor 2: Zeitpunkt während der Belastung) ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine Überprüfung mit post hoc-Tests (Scheffé). Ab der 7. Minute wurden, wie auch bei der VT, die Ergebnisse mittels t-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet. Die Ergebnisse der Likertskala wurden non-parametrisch mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Eine Übersicht zeigt Tabelle 2.4.

Parameter		Testverfahren
VT, $A\ddot{A}CO_2$ an VT		t-Test für unabhängige Stichproben
Katecholamine		2-faktorielle Varianzanalyse, ANOVA
Herzfrequenz, Laktat, VO_2 , $A\ddot{A}CO_2$, V_E	≤6 Minuten	2-faktorielle Varianzanalyse, ANOVA
	>6 Minuten	t-Test für unabhängige Stichproben
Likert-Skala		Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 2.4 Angewendete statistische Testverfahren

Die Ergebnisse der Variablen, die mit parametrischen Testverfahren behandelt wurden, werden als Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt.

3 Ergebnisse

Die randomisierte Stratifizierung nach NYHA und VT führte zu zwei homogenen Gruppen hinsichtlich ergometrischer Leistungsfähigkeit und Krankheitsschwere (siehe Tabelle 2.2, Seite 24). Bei Studienbeginn gab es hinsichtlich der anthropometrischen und sonstigen spiroergometrischen Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der T und KO. 31 (T: n=16; KO: n=15) von 35 Patienten haben die Studie erfolgreich abgeschlossen. Insgesamt waren 4 drop outs (T: n=1; KO: n=3) zu verzeichnen (Gründe: siehe Seite 23). Die Ventilatorische Schwelle, die Sauerstoffaufnahme, das Atemäquivalent für CO₂, das Atemäquivalent für CO₂ an der VT, die Ventilation und die Laktat-Leistungskurven waren nur von 30 Patienten verwertbar, da eine Patientin aus KO den Abschlusstest aus persönlichen Gründen verweigerte.

3.1 Compliance

Die Probanden trainierten 3-5 Mal pro Woche 45 Minuten inklusive individueller Regenerationspausen. Die Anzahl der Trainingstage und die effektive Trainingsdauer zeigt Tabelle 3.1. Durchschnittlich trainierten die Teilnehmer an 52 der 60 möglichen Trainingstage. Die Patientencompliance in den 12 Wochen lag somit durchschnittlich bei 87%. Die KO setzte ihre gewohnten Alltagsaktivitäten fort. Kontrolle durch regelmäßige telefonische Kontaktierung sowie die Anamnese bei ZT und AT bestätigten dies.

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Trainingstage	52	6	33	60
Effektive Trainingsdauer (min)	41	3	31	45

Tabelle 3.1 Anzahl der Trainingstage und die effektive Trainingsdauer

Die Trainingsintensität lag zu Beginn durchschnittlich bei $41,1 \pm 14,4$ Watt und wurde nach dem Zwischentest auf $50,2 \pm 17,2$ Watt gesteigert, das entspricht einer durchschnittlichen Intensitätszunahme von $9,1 \pm 5,3$ Watt bzw. ca. 22%.

Die durchschnittliche Trainingsherzfrequenz lag zwischen 71 und 152, im Mittel bei 98 Schlägen/Minute. Der Wert 152/Minute stammt von einem Patienten, der aufgrund seiner Teilnahme an einer parallel durchgeführten Medikamentenstudie keinen Beta-

Blocker einnehmen konnte, wobei aber die Medikation über den gesamten Studienzeitraum konstant war.

3.2 Trainingsicherheit

Das gesamte Training wurde von den Patienten ohne kardiozirkulatorische Komplikationen bewältigt. Es gab keine interventionsbedürftige kardiale Dekompensation. Zusätzliche Nitropräparate waren während des Trainings nicht erforderlich. Der Ruhe-Blutdruck war bei allen Patienten während des Beobachtungszeitraums stabil. Weder mussten die Belastungstests noch das Training aufgrund hypo- oder hypertensiver Entgleisungen abgebrochen bzw. verboten werden. Flüssigkeitsretention, periphere Ödeme oder Lungenödeme traten nicht auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der Körpergewichtsänderung. Sowohl in der T als auch in der KO nahm im Verlauf der Studie das Körpergewicht durchschnittlich um 1,9 kg zu. Tagesschwankungen von mehr als 1 kg wurden nicht registriert. Die Auswertung der Langzeit-EKGs zeigte keine klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen oder ischämiebedingte Veränderungen vor, während oder nach dem Training. 106 der 111 Troponin T-Test waren negativ. Fünf Proben, bei denen die Troponin T- Konzentration zwischen 0,05 und 0,1 ng/ml lag, infolgedessen eine Myokardschädigung nicht auszuschließen war, stammten von zwei multimorbiden Patienten im NYHA- Stadium III. Anamnese, Kontroll-EKGs und Kontrollbestimmung der Troponin T-Konzentration des Folgetrainings waren bei allen 5 Proben negativ. Die 5 Proben wurden in der Mitte des Trainingszeitraums, zwischen der 7. und 9. Trainingswoche, entnommen. Werte über 0,1ng/ml wurden nicht gemessen. Eine akute kardiale Ischämie konnte somit weitgehend ausgeschlossen werden.

3.3 Echokardiographie

Die bei der Eingangsuntersuchung erhobenen echokardiographischen Daten wurden bei der Abschlussuntersuchung bestätigt, blieben also über den Studienzeitraum bei allen Patienten konstant. Insbesondere wurden keine signifikante Zunahme des LVEDD und keine signifikante Abnahme der FS festgestellt. Trainingseffekte konnten echokardiographisch nicht nachgewiesen werden.

Parameter	T		KO		t-Test T vs. KO
	ET	AT	ET	AT	
LVEDD [mm]	66 ± 8 (n=15)	65 ± 8 (n=15)	68 ± 9 (n=14)	68 ± 9 (n=14)	p=0,44
LVSD [mm]	53 ± 10 (n=14)	53 ± 11 (n=14)	56 ± 10 (n=13)	55 ± 10 (n=13)	p=0,50
FS [%]	20 ± 8 (n=14)	19 ± 8 (n=14)	18 ± 7 (n=13)	20 ± 7 (n=13)	P=0,22

Tabelle 3.2 Echokardiographische Parameter in T und KO

3.4 Ergometrische Ergebnisse

3.4.1 Ventilatorische Schwelle

Die VT beim Eingangstest lag in T bei 67,4% VO_{2peak} und in KO bei 70,1% VO_{2peak} . In T stieg die VT im Vergleich zu KO signifikant an ($p < 0,05$ für T vs. KO, vgl. Abbildung 3.1). Die VT nahm in T durchschnittlich um 14,0% zu und in KO um 2,1% ab.

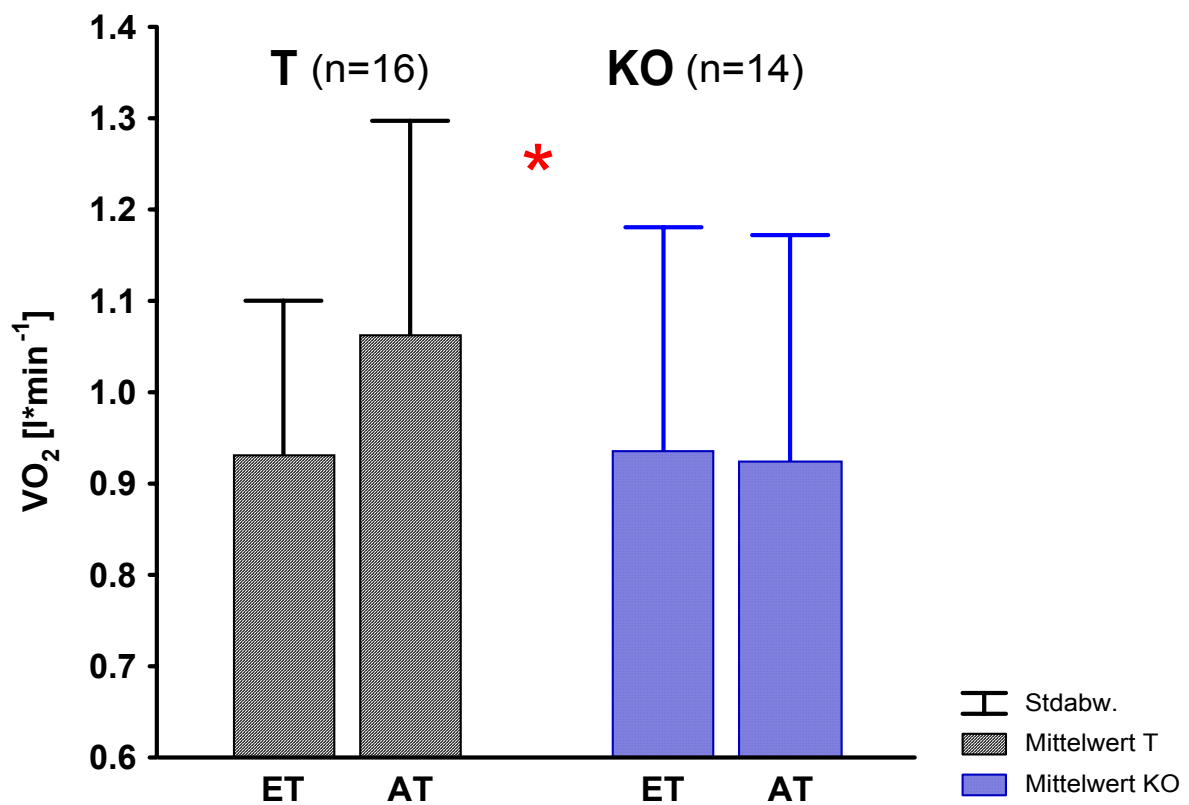


Abbildung 3.1 Sauerstoffaufnahme an der VT in T und KO
(* bedeutet $p < 0,05$ für T vs. KO, t-Test)

3.4.2 Herzfrequenz-Leistungskurven

Die Herzfrequenz-Leistungskurven waren nur von 27 Patienten verwertbar, da bei zwei Patienten eine absolute Arrhythmie vorlag, bei einem Patienten eine geringfügige Dosisreduktion des Beta-Blockers vorgenommen wurde und eine Patientin an der Fahrradspiroergometrie des Abschlusstests aus persönlichen Gründen nicht teilnahm. Alle vier Patienten gehörten KO an.

Die Ruhe-HF betrug beim Eingangstest in T 71 ± 17 Schläge/Minute und in KO 63 ± 9 Schläge/Minute, beim Abschlusstest in T 62 ± 15 Schläge/Minute und in KO 61 ± 7 Schläge/Minute. Es zeigt sich bei T im Vergleich zu KO eine signifikante Rechtsverschiebung der HF-Leistungskurve. In T senkt sich die Ruhe-HF durchschnittlich um 8 und unter Belastung durchschnittlich um 6-9 Schläge/Minute, in KO senkt sich die Ruhe-HF durchschnittlich um 2 und unter Belastung durchschnittlich um 1-3 Schläge/Minute.

Signifikante Unterschiede der Herzfrequenzveränderungen zwischen T und KO sind in Ruhe und unter Belastung zu erkennen ($p < 0,05$ für T vs. KO).

Die Abbildungen 3.2 und 3.3 zeigen die Herzfrequenz-Leistungskurven von T und KO, jeweils beim Eingangs- und Abschlusstest während der Fahrradspiroergometrie.

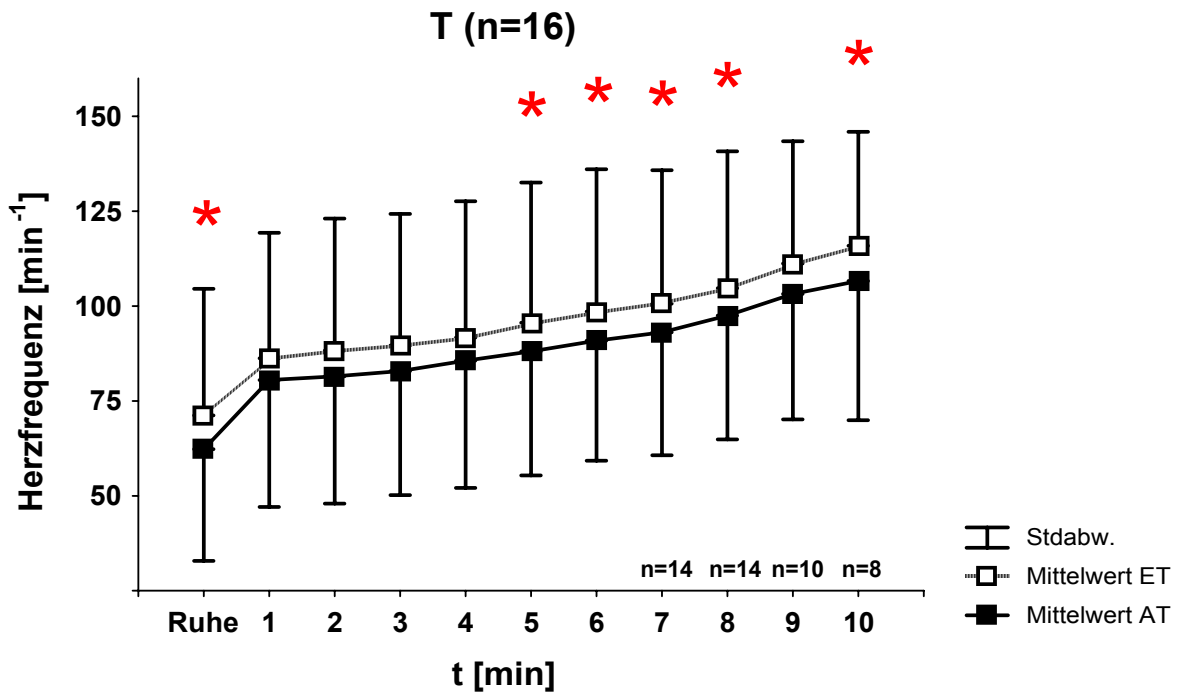


Abbildung 3.2 Herzfrequenz-Leistungskurve in T während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie.

Signifikante Unterschiede zwischen T und KO sind mit * in der oberen Abbildung gekennzeichnet.

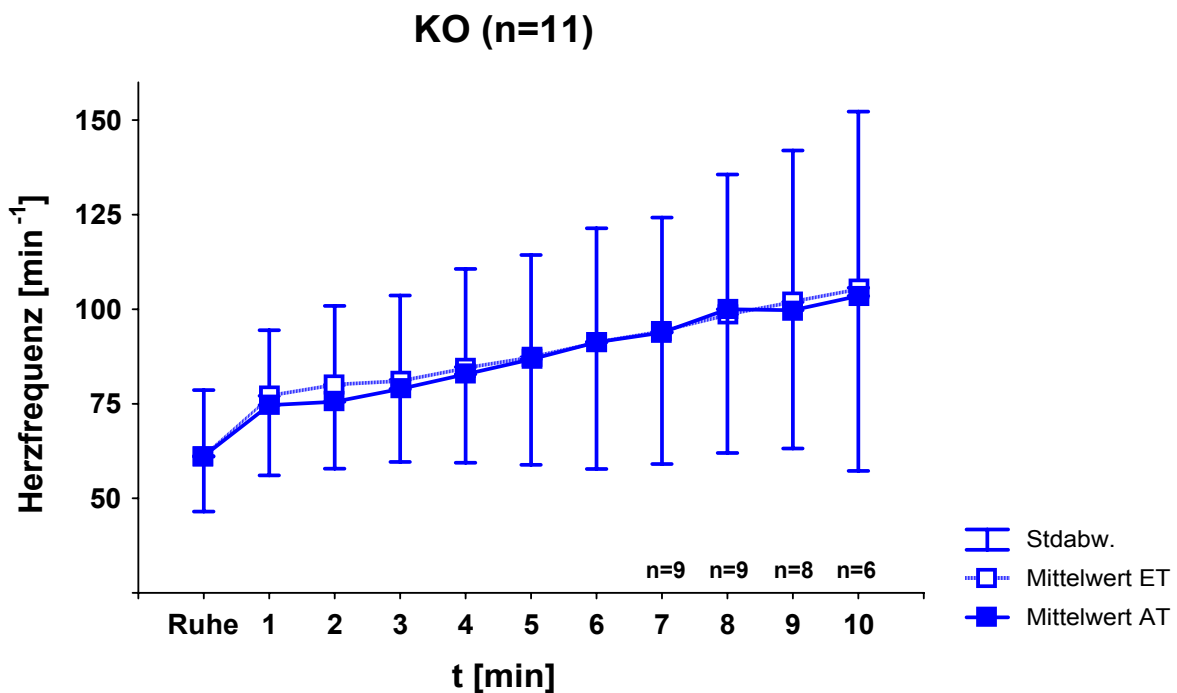


Abbildung 3.3 Herzfrequenz-Leistungskurve in KO während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

3.4.3 Katecholamine

Die Konzentrationen für Adrenalin (Ruhe: $p=0,29$, 3 min: $p=0,37$, Abbruch: $p=0,81$; t-Test) und Noradrenalin (Ruhe: $p=0,74$, 3 min: $p=0,59$, Abbruch: $p=0,41$; t-Test) unterschieden sich bei ET nicht signifikant zwischen T und KO.

Für Adrenalin ($p=0,70$) und Noradrenalin ($p=0,19$) konnte kein Trainingseffekt dokumentiert werden. Es zeigte sich ein Trend für die Noradrenalin-Konzentration bei Abbruch ($p=0,088$ für T vs. KO; t-Test). In T nahm die Noradrenalin-Konzentration durchschnittlich um $0,11$ mmol/l ab, in KO stieg sie im Mittel um $0,05$ mmol/l. Zwischen den durchschnittlichen Prä-Post-Differenzen der Herzfrequenz unter Belastung und der Noradrenalin-Konzentration bei Abbruch ergab sich eine positive Korrelation ($r=0,59$, $p<0,05$, Pearsonscher Korrelationskoeffizient).

Die Abbildungen 3.4, 3.5, 3.6 und 3.7 zeigen die Katecholaminkonzentrationen in Ruhe, bei 3 Minuten Belastung und bei Abbruch sowohl in T als auch in KO.

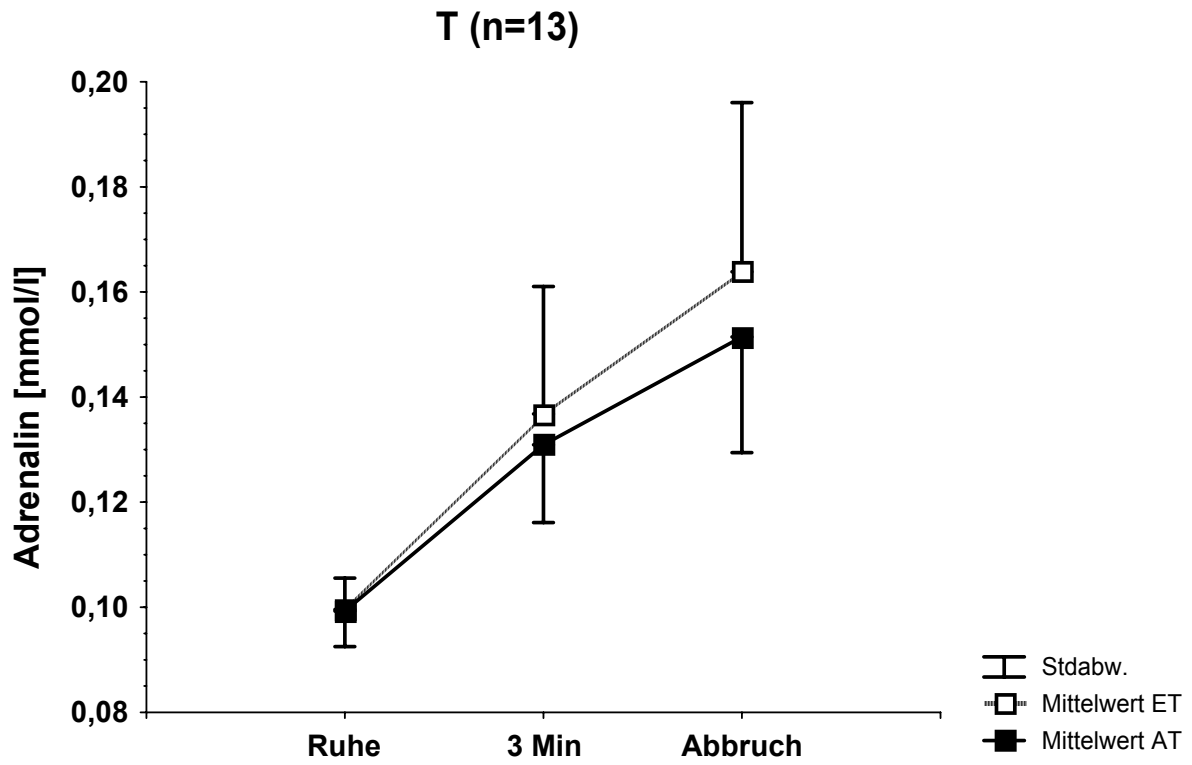


Abbildung 3.4

Adrenalin-Konzentration in T

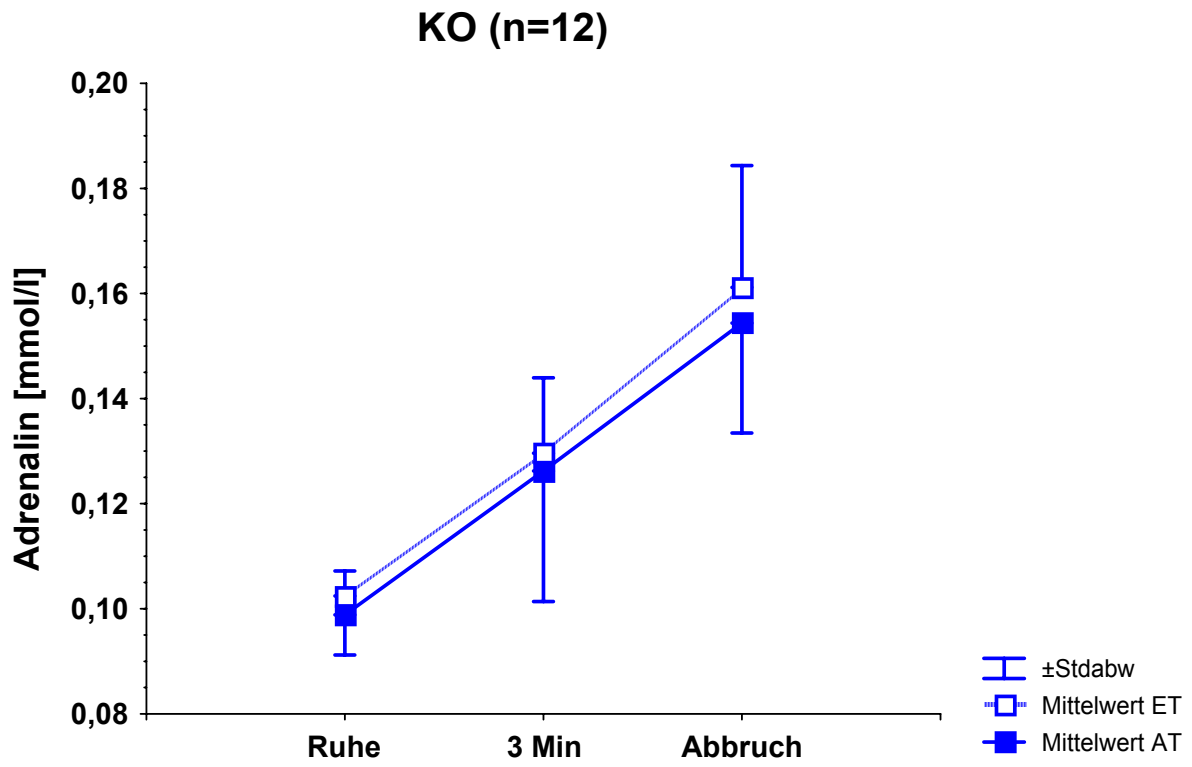


Abbildung 3.5

Adrenalin-Konzentration in KO

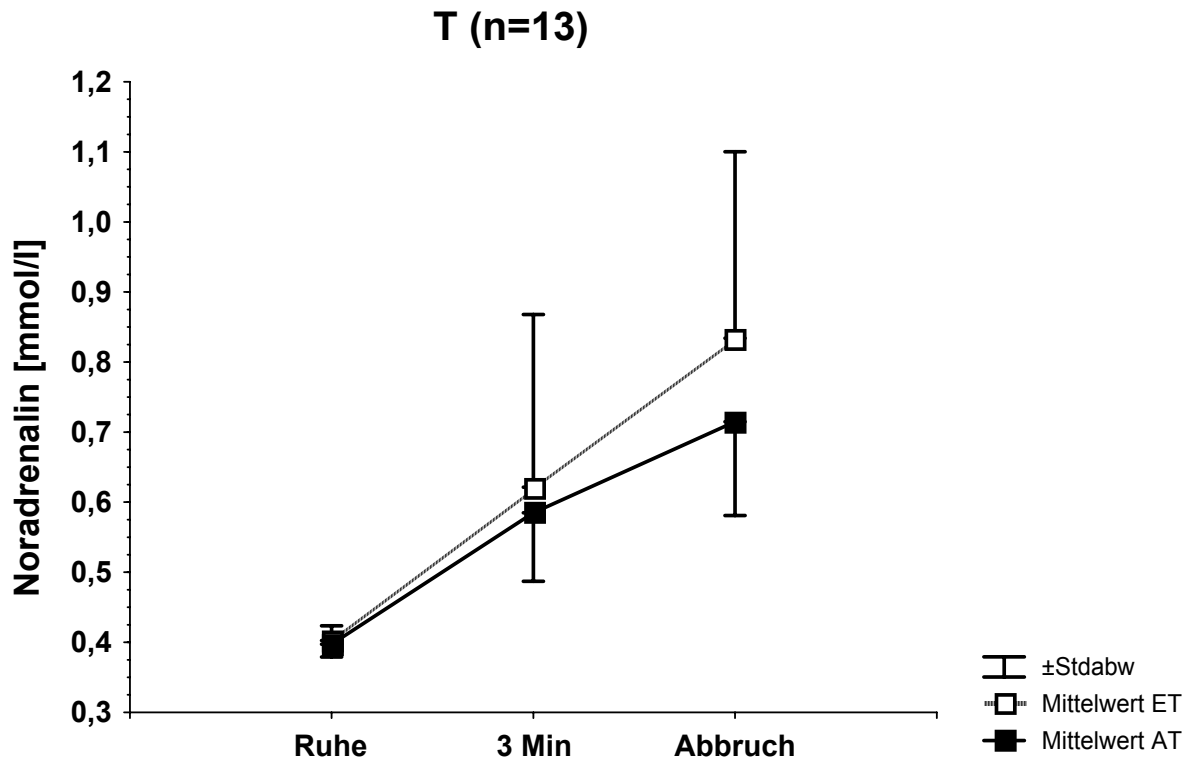


Abbildung 3.6 Noradrenalin-Konzentration in T

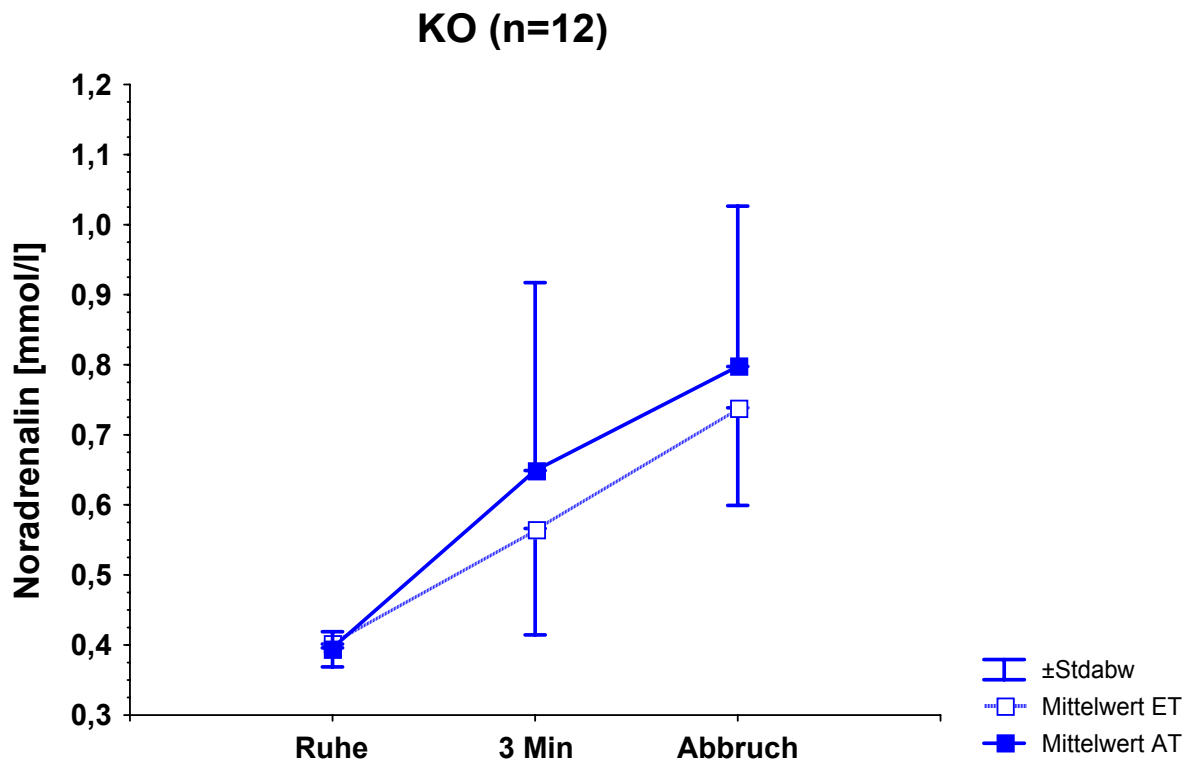


Abbildung 3.7 Noradrenalin-Konzentration in KO

3.4.4 Laktat-Leistungskurven

Die Ruhe-Laktatwerte beim Eingangs- und Abschlusstest waren sowohl in T als auch in KO unverändert. Unter Belastung ist in beiden Gruppen eine Rechtsverschiebung zu erkennen, die in T nominell stärker ausgeprägt ist. Signifikante Unterschiede für die Laktat-Leistungskurve zwischen den beiden Gruppen konnten erst im höheren Belastungsbereich dokumentiert werden.

Die Abbildungen 3.8 und 3.9 zeigen die Laktat-Leistungskurven der T und KO, jeweils beim Eingangs- und Abschlusstest während der Fahrradspiroergometrie.

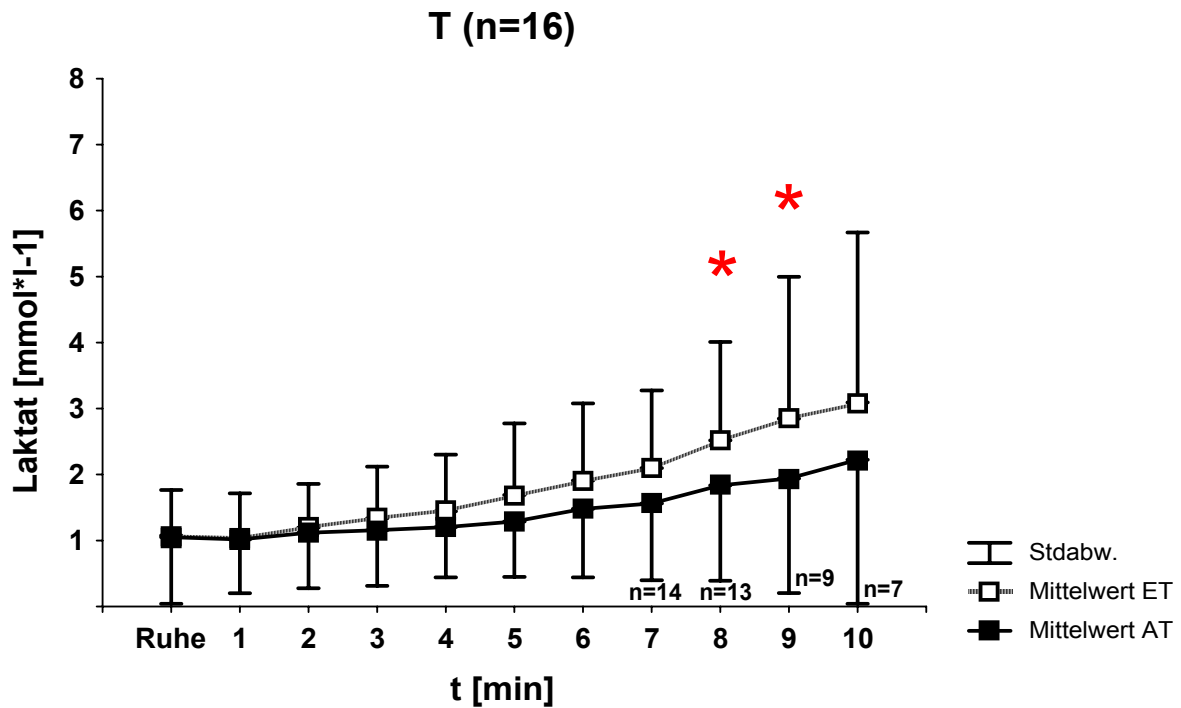


Abbildung 3.8 Laktat-Leistungskurve in T während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie.

Signifikante Unterschiede zwischen T und KO sind mit * gekennzeichnet.

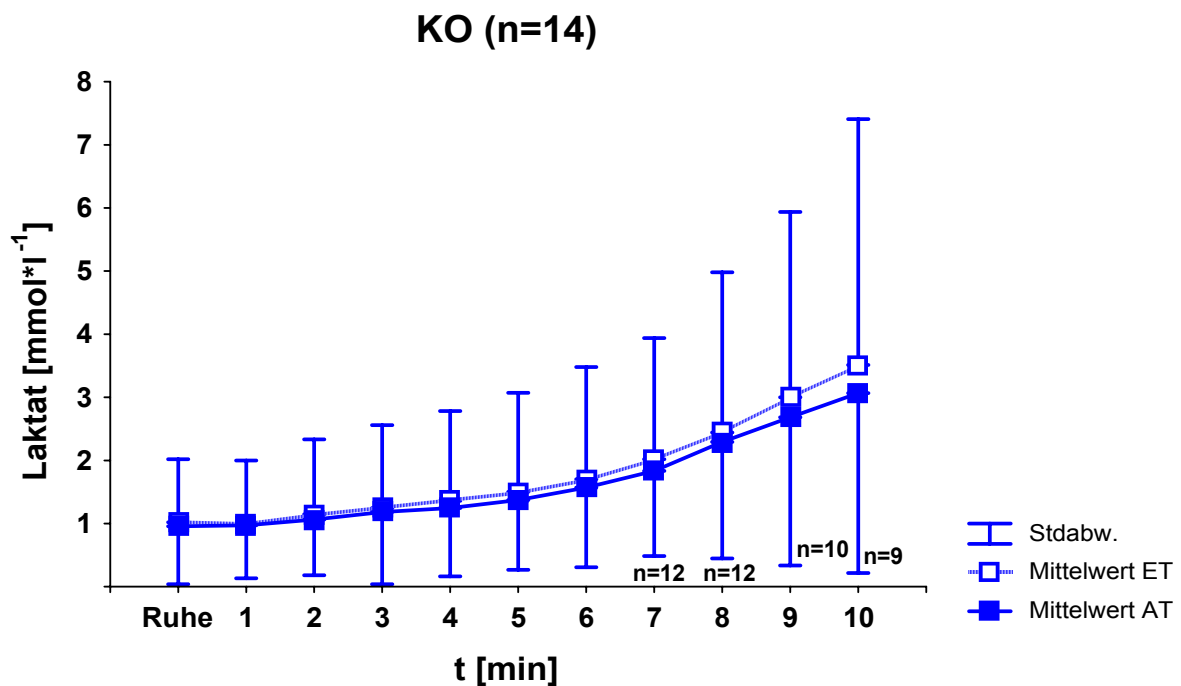


Abbildung 3.9 Laktat-Leistungskurve in KO während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

3.4.5 Sauerstoffaufnahme (VO₂)

Die Sauerstoffaufnahme beim Eingangs- und Abschlusstest war in Ruhe und unter Belastung sowohl in T als auch in KO unverändert. Signifikante trainingsinduzierte Unterschiede konnten nicht festgestellt werden ($p > 0,1$).

Die Abbildungen 3.10 und 3.11 zeigen die Sauerstoffaufnahme der T und KO während der Fahrradspiroergometrie, jeweils beim Eingangs- und Abschlusstest.

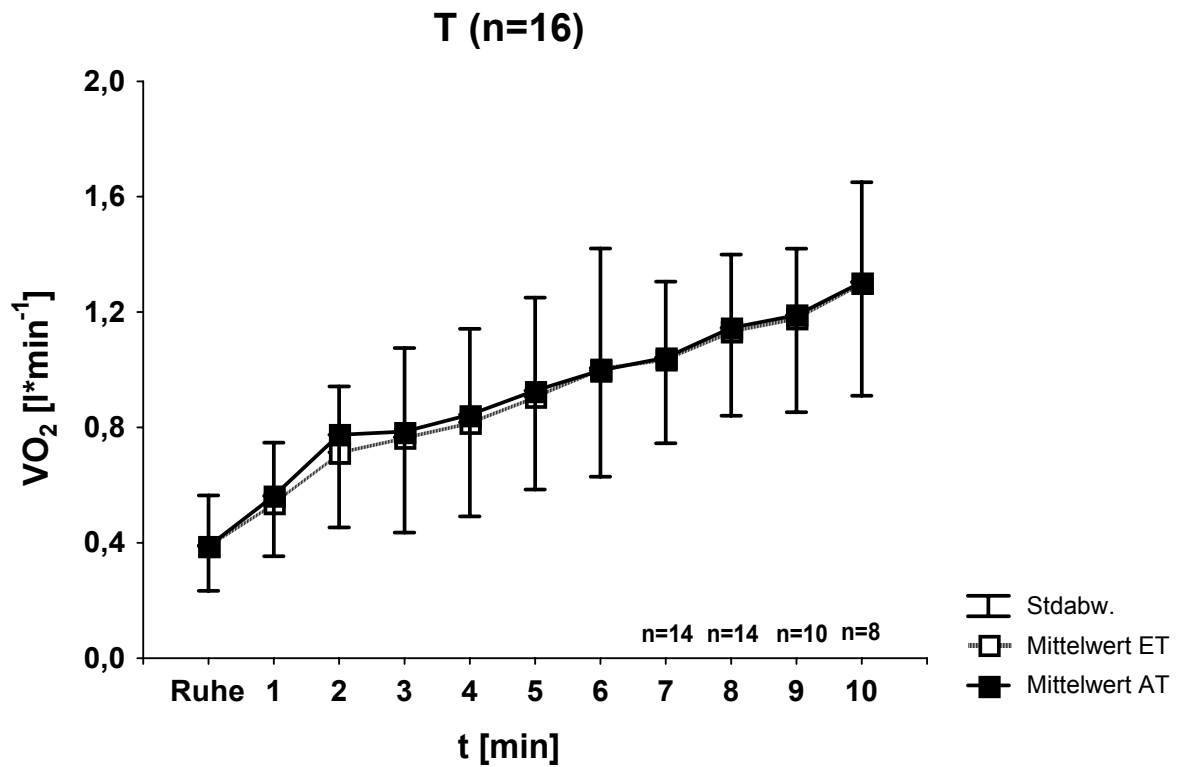


Abbildung 3.10 Sauerstoffaufnahme (VO_2) in T während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

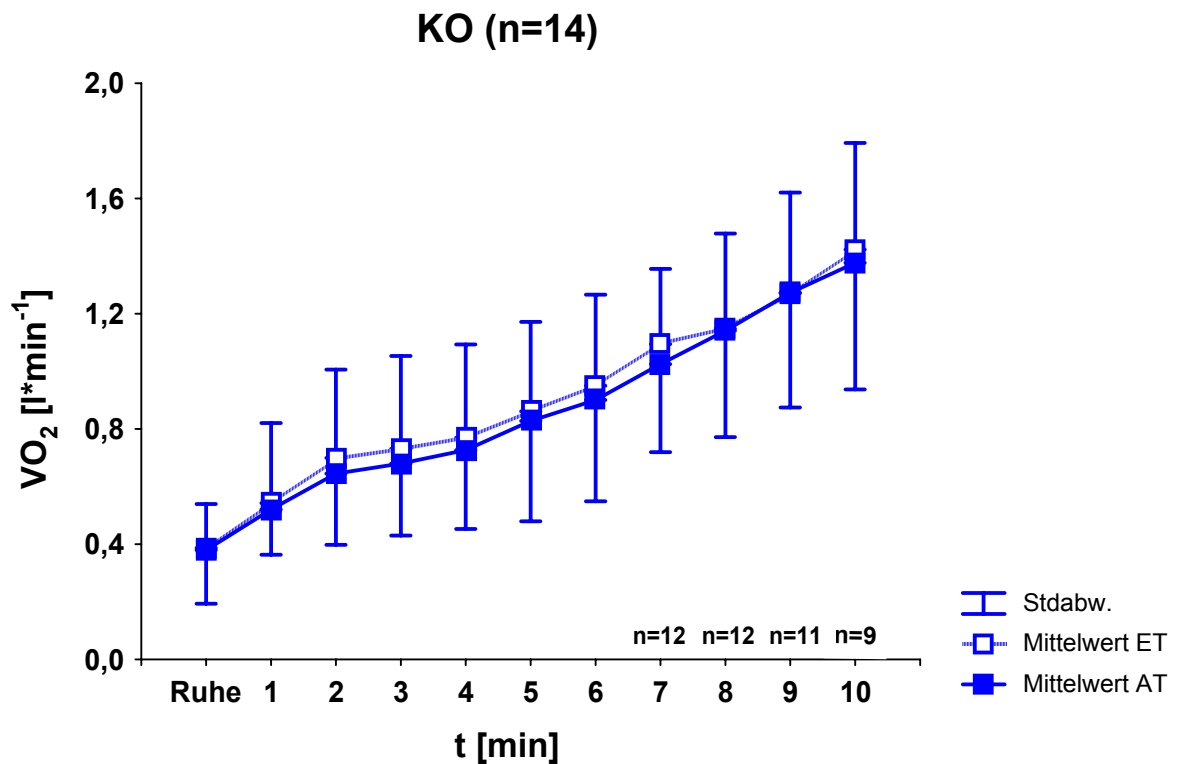


Abbildung 3.11 Sauerstoffaufnahme (VO_2) in KO während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

3.4.6 Ventilation (V_E)

Die Ruhe-Ventilation beim Abschlusstest im Vergleich zum Eingangstest war sowohl in T als auch in KO unverändert. Unter Belastung ist in beiden Gruppen eine Rechtsverschiebung zu erkennen, die bei zunehmender Belastung in T nominell stärker ausgeprägt ist. Signifikante trainingsinduzierte Unterschiede konnten jedoch nicht festgestellt werden ($p > 0,1$).

Die Abbildungen 3.12 und 3.13 zeigen die Ventilation in T und KO, jeweils beim Eingangs- und Abschlusstest während der Fahrradspiroergometrie.

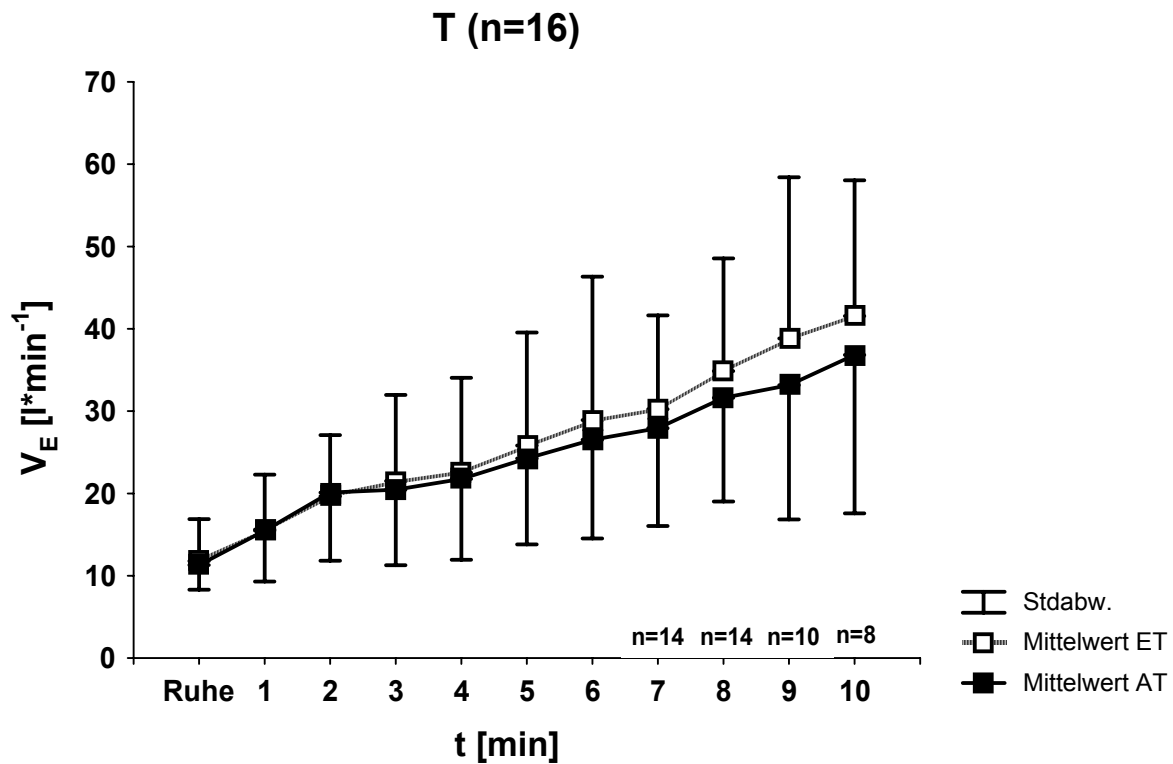


Abb. 3.12 Ventilation in T während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

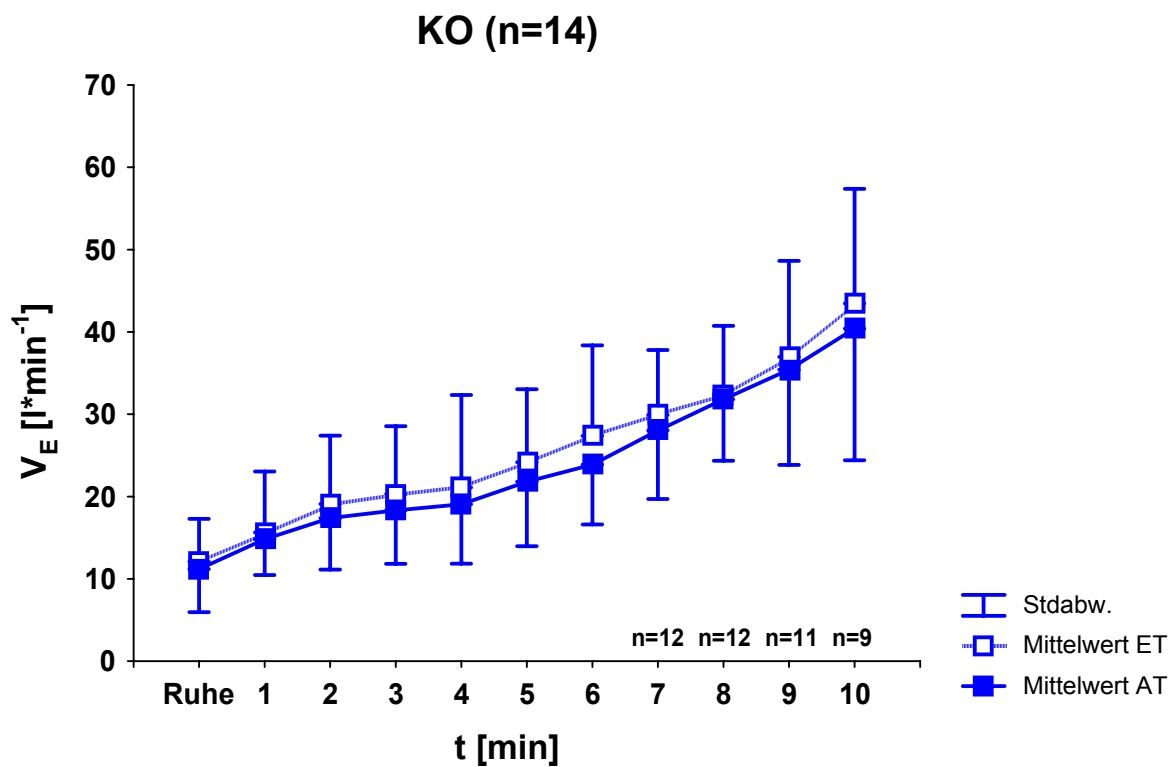


Abbildung 3.13 Ventilation in KO während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

3.4.7 Atemäquivalent für CO₂ (AÄCO₂)

Das Atemäquivalent für CO₂ war beim Abschlusstest im Vergleich zum Eingangstest in Ruhe und unter Belastung sowohl in T als auch in KO geringfügig niedriger. Signifikante trainingsinduzierte Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht festgestellt werden ($p > 0,1$).

Die Abbildungen 3.14 und 3.15 zeigen das Atemäquivalent für CO₂ der T und KO, jeweils beim Eingangs- und Abschlusstest während der Fahrradspiroergometrie.

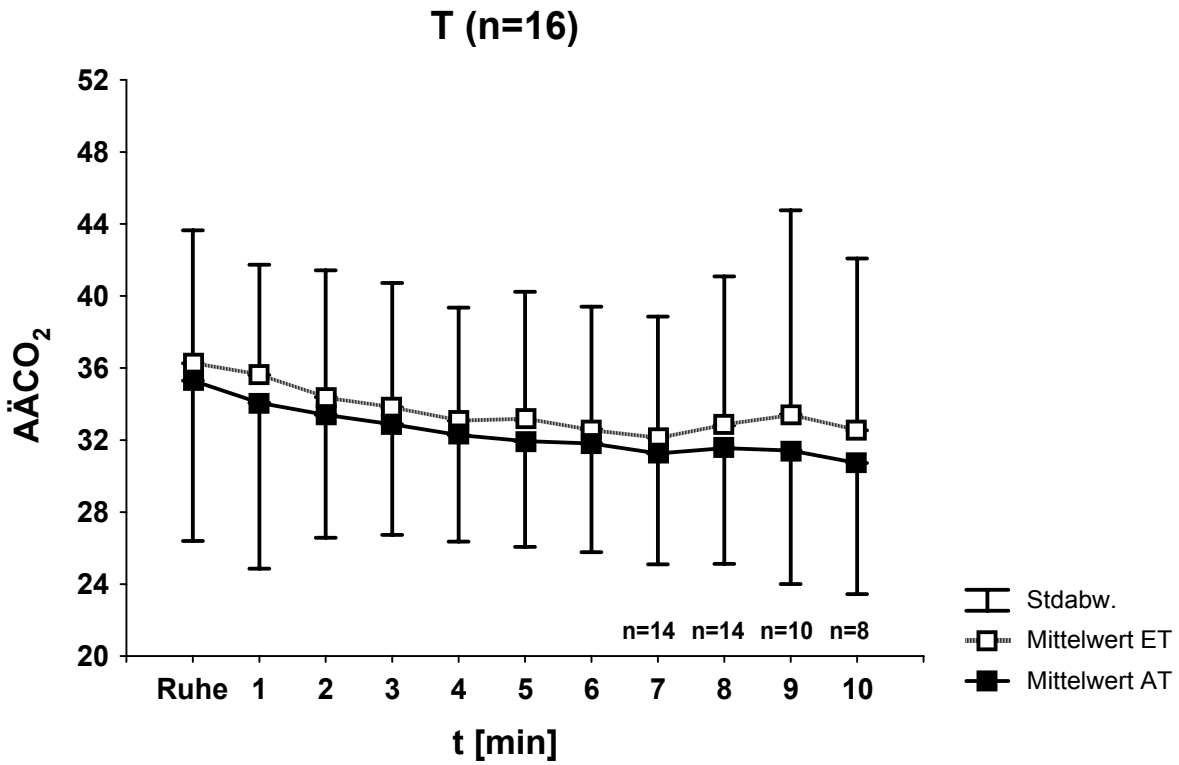


Abbildung 3.14 Atemäquivalent für CO₂ in T während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

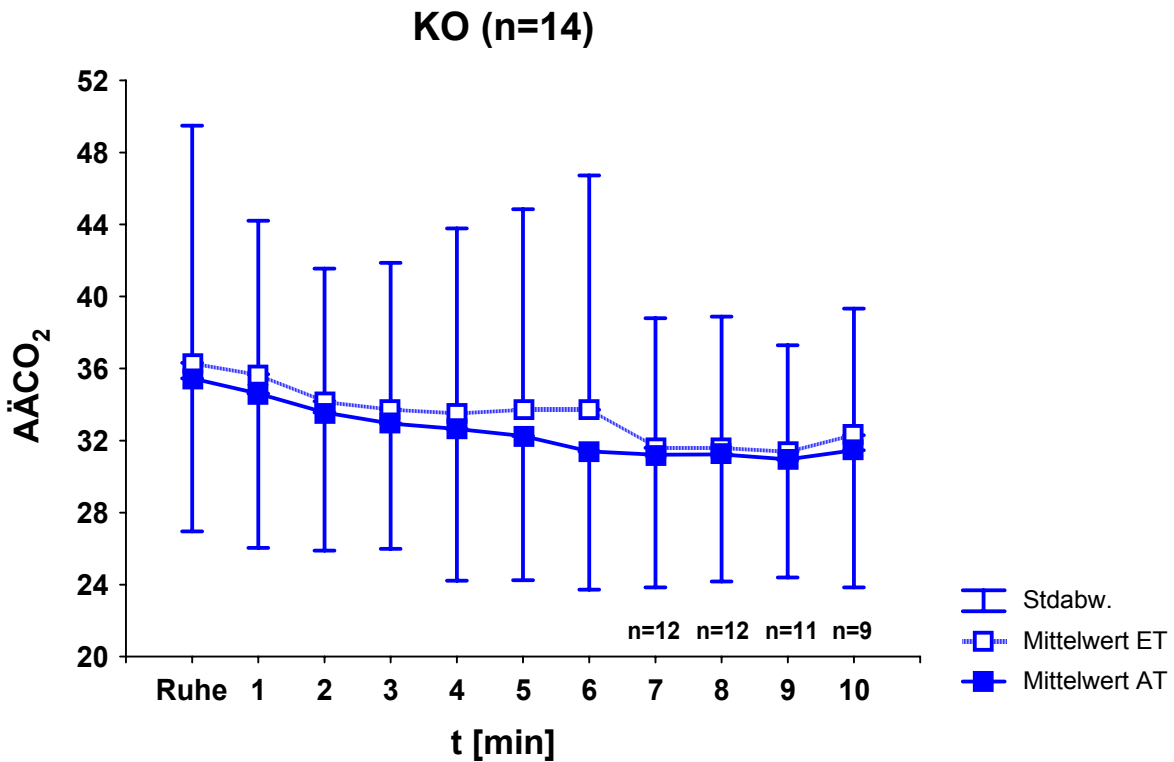


Abbildung 3.15 Atemäquivalent für CO₂ in KO während rampenförmig ansteigender Fahrradergometrie

3.4.8 Atemäquivalent für CO₂ an VT

Das Atemäquivalent für CO₂ an der VT war beim Abschlusstest in beiden Gruppen niedriger als beim Eingangstest. In T sank das Atemäquivalent für CO₂ an der VT durchschnittlich um 3,7%, in KO um 2,2%. Signifikante trainingsinduzierte Unterschiede konnten nicht festgestellt werden ($p > 0,1$).

Die Abbildung 3.16 zeigt das Atemäquivalent für CO₂ an der VT in T und KO, jeweils beim Eingangs- und Abschlusstest.

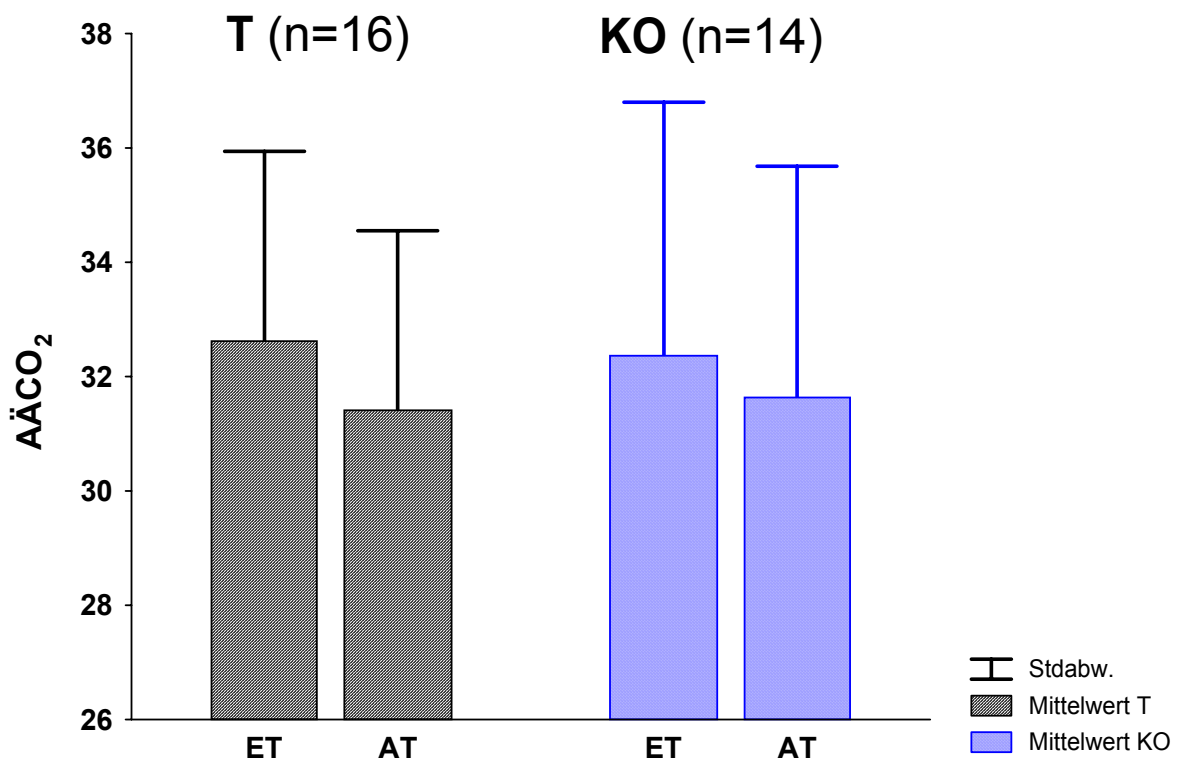


Abbildung 3.16 Atemäquivalent für CO₂ an VT in T und KO

3.4.9 Likert-Skala

Hochsignifikante Trainingseffekte auf das Allgemeinbefinden konnten in T im Vergleich zur KO nachgewiesen werden ($p < 0,0002$ für T vs. KO, vgl. Abbildung 3.17).

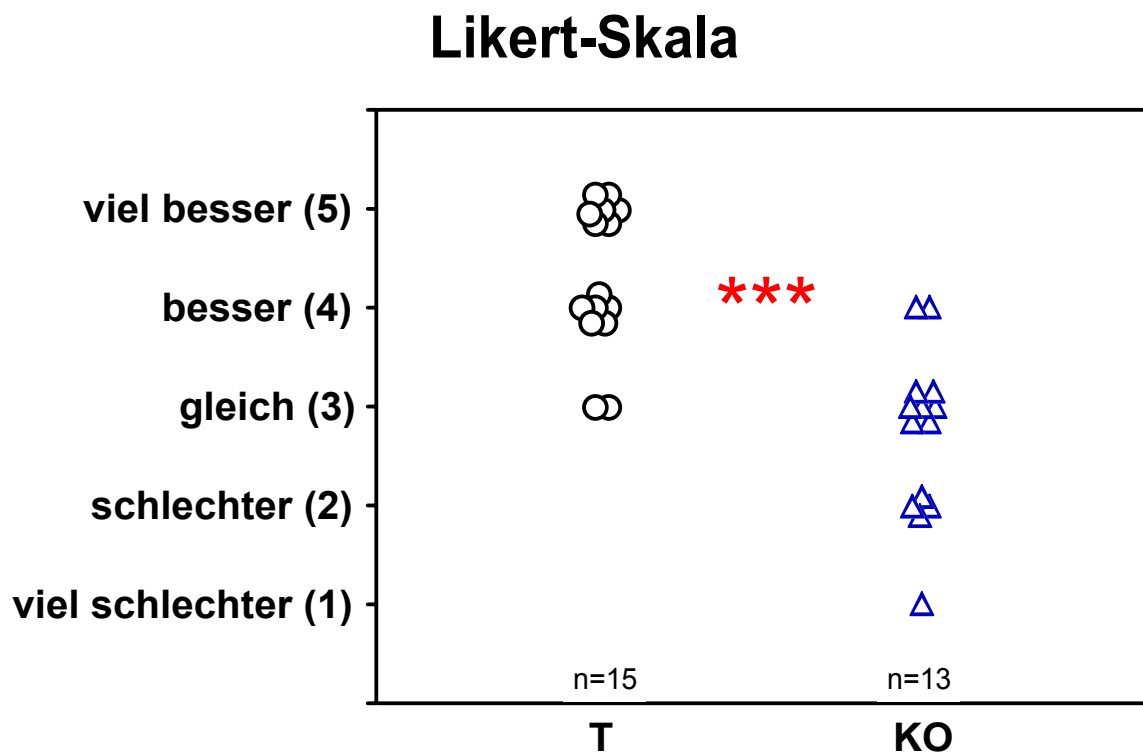


Abbildung 3.17 Veränderung des Allgemeinbefindens in T und KO
(*** bedeutet $p < 0,0002$ für T vs. KO, Mann-Withney-U-Test)

3.4.10 VT-Differenz vs. Likert-Skala

Wird die VT-Differenz gegen die Likert-Skala aufgetragen, ist eine nur moderate Korrelation zwischen VT und Likert-Skala zu erkennen ($r = 0,48$; $p = 0,01$). Je größer der VT-Zuwachs, desto stärker hat sich das Allgemeinbefinden verbessert (Abbildung 3.18).

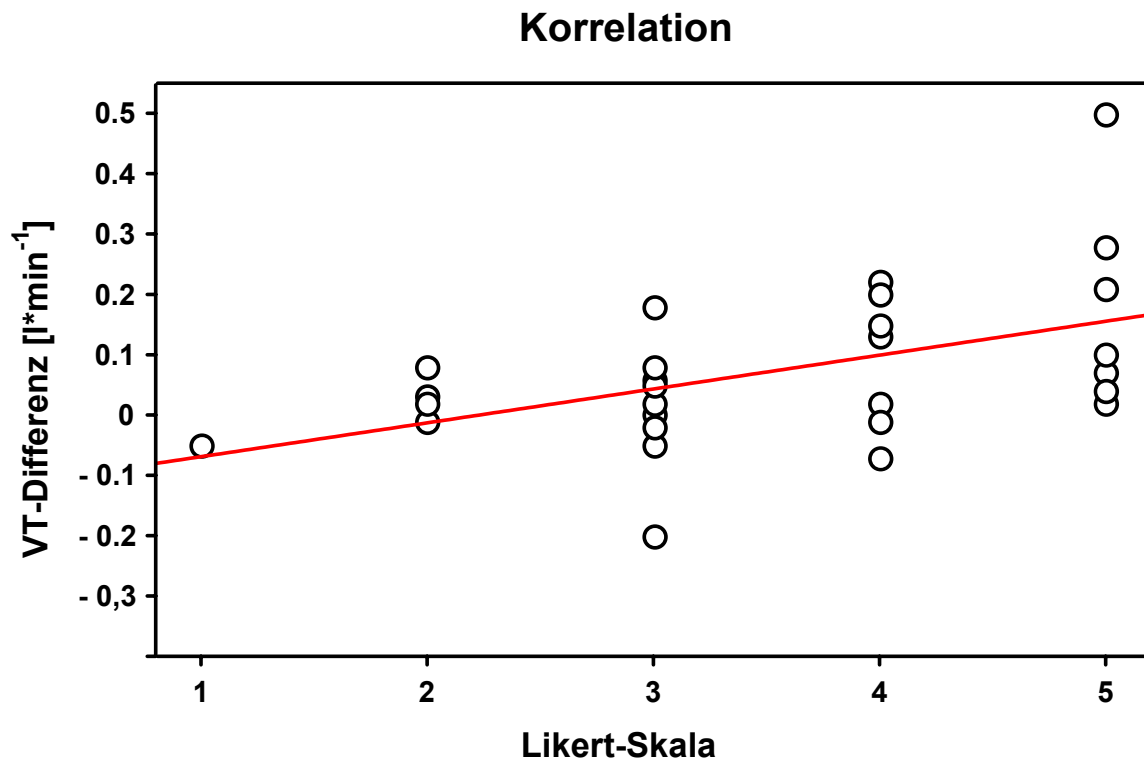


Abbildung 3.18 Korrelation zwischen der VT-Differenz und der Likert-Skala

4 Diskussion

Neben ihrer Bedeutung für das Einzelschicksal verursacht die chronische Herzinsuffizienz eine erhebliche wirtschaftliche Belastung. In den westlichen Ländern werden 1–2% des gesamten Gesundheitsbudgets für die Behandlung dieser Krankheit aufgewendet. Etwa zwei Drittel der Kosten werden durch Krankenhausaufenthalte verursacht (Cowie et al., 1997). Erwartungsgemäß steigen die Behandlungskosten mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz (McMurray et al., 1998). In der Behandlung tritt neben der medikamentösen Einstellung die körperliche Aktivität immer mehr in den Vordergrund. Nach Georgiou et al. (2001) resultiert Training in geringerer Hospitalisation (ca. 19%) und deutlicher Kostenreduktion trotz einer um 1,82 Jahre höheren Lebenserwartung und trotz zusätzlicher Trainingskosten. Um die Trainingsdurchführung und -effektivität dokumentieren und zuverlässig beurteilen zu können, sind einheitliche Richtlinien für ein standardisiertes Trainingsprogramm bei chronischer Herzinsuffizienz wünschenswert.

4.1 Ergebnisüberblick

In dieser Studie sollte ein zur herkömmlichen Vorgehensweise alternatives Trainingskonzept auf seine Sicherheit und Effektivität geprüft werden. Nach den vorliegenden Ergebnissen besteht bei körperlichem Training an der VT keine kardiale Gefährdung für herzinsuffiziente Patienten (KHK). Die VT ist für die Trainingssteuerung und als Effizienzkriterium ein geeigneter Parameter. Nach einem 12-wöchigen Training nahm die VT in T signifikant zu. Es gab eine leichte positive lineare Korrelation zwischen Verbesserung der VT und des Allgemeinbefindens (Likert-Skala). Darüber hinaus zeigte sich bei T im Vergleich zu KO eine Rechtsverschiebung der HF-Leistungskurve und der Laktat-Leistungskurve. Die Ruhe-HF konnte durch Training signifikant gesenkt werden. Ein Trend wurde für die Noradrenalin-Konzentration bei Abbruch dokumentiert. VO_2 , V_E und $A\ddot{A}CO_2$ blieben durch Training unbeeinflusst, ebenso $A\ddot{A}CO_2$ an der VT.

4.2 Patientensicherheit

Die Trainingsübewachung, die von medizinisch ausgebildetem Personal unter gleichzeitiger ärztlicher Rufbereitschaft durchgeführt wurde, entspricht den bisherigen Studien, wobei es keine einheitliche Methode gibt. Entweder war ein Arzt (Belardinelli et al., 1995; Kiilavuori et al., 1996; Dubach et al., 1997; Wielenga et al., 1999), ein speziell geschultes Personal inklusive EKG-Monitoring (Jette et al., 1991; Keteyan et al., 1996) oder lediglich ein Übungsleiter anwesend (Conn et al., 1982; Kavanagh et al., 1996; Giannuzzi et al., 1997; Willenheimer et al., 1998). Eine ärztliche Rufbereitschaft war meistens vorhanden.

In den genannten Studien wird eine trainingsbedingte Hospitalisation nicht erwähnt. Jedoch traten vereinzelt Angina pectoris (Belardinelli et al., 1995), eine selbst limitierende ventrikuläre Tachykardie (Kavanagh et al., 1996) und Vorhofflimmern (Belardinelli et al., 1995) auf. Hambrecht et al. (1995) dokumentierten bei einem Patienten eine vom Training zeitlich unabhängig neu aufgetretene AV-Knoten-Re-entry-Tachykardie.

Eine kardiale Gefährdung für chronisch herzinsuffiziente Patienten durch ein Training an der VT konnte in der vorliegenden Studie durch fehlende Symptomatik (einschließlich Kontrolle von Körpergewicht und Blutdruck) und regelmäßige elektrophysiologische und laborchemische Kontrollen weitestgehend ausgeschlossen werden. Ursächlich für die 5 Troponin T-Messwerte im Grenzbereich ist wahrscheinlich die Multimorbidität dieser Patienten (Van Lente et al., 1999). Erhöhte Werte für Troponin T weisen auf eine myokardiale Schädigung hin, aber ein Myokardschaden kann nicht automatisch mit einer kurz zuvor abgelaufenen myokardialen Ischämie gleichgesetzt werden (Collinson und Stubbs, 2003). Positive Troponinmessungen können zum Beispiel auch bei einer Myokarditis, Lungenembolie (Giannitsis et al., 2000), Sepsis, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus (Sharma et al., 2005) oder einem zerebrovaskulären Ereignis (James et al., 2000) auftreten. Bei negativen Troponinwerten kann eine kardiale Ischämie nahezu ausgeschlossen werden (Collinson und Stubbs, 2003). Daneben sind Troponinerhöhungen auch bei Gesunden beschrieben. Verschiedene Studien (Siegel et al., 1997; Neumayr et al., 2005; Scharhag et al., 2005) konnten bei kardial gesunden Ausdauersportlern nach körperlicher Belastung wie zum Beispiel einem Marathonlauf erhöhte Werte für Troponin nachweisen.

In einer Meta-Analyse von randomisiert kontrollierten Trainingsstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte nachgewiesen werden, dass durch Ausdauertraining die Mortalität signifikant gesenkt werden kann (Piepoli et al., 2004). Während der Follow up-Phase lag die Mortalität in T bei 22%, in KO bei 26% ($p=0,011$).

4.3 Trainingsmethoden

Bei der großen Variabilität von Trainingsmethoden stellt sich die Frage nach der Intensität, der Belastungsmethode, der Dauer und der Häufigkeit des Trainings. Die Frage zur Trainingsintensität wird weiter unten ausführlich diskutiert.

In den bisherigen Studien kam hauptsächlich die Dauer Methode zur Anwendung, wobei vorwiegend Fahrradergometer- und Gehtraining eingesetzt wurden (Meyer et al., 2004 [a]). Bei der Dauer Methode wird ein konstanter Trainingsreiz über einen gegebenen Zeitraum gesetzt. Unterbrechungen aufgrund kardialer Symptome oder körperlicher Erschöpfung sind erlaubt, aber nicht geplant. Eine Alternative scheint das Intervalltraining zu sein. Das Intervalltraining nach Meyer et al. (1998) ist durch wiederholte Belastungsphasen von 30 Sekunden charakterisiert, denen jeweils aktive Erholungsphasen von 60 Sekunden folgen. Die Intensität für die Belastungsphasen des Intervalltrainings liegt bei 50% der erreichten maximalen Leistung, die bei einem so genannten „steilen Rampentest“ auf dem Fahrradergometer erreicht wurde. In den Erholungsphasen treten die Patienten mit 10 Watt. In der Intervallmethode wird eine günstige Form des Skelettmuskeltrainings gesehen, das aufgrund seiner sehr kurzen Belastungen das Herz-Kreislauf-System weniger beansprucht als ein Dauertraining (Meyer et al., 1997; Meyer et al., 1998). Nach 3 Wochen Intervalltraining zeigten sich eine Zunahme der VO_2 an der VT durchschnittlich um 24% und der VO_{2peak} durchschnittlich um 20% (Meyer et al., 1998), vergleichbar mit anderen Trainingsstudien unter Anwendung der Dauer Methode (Sullivan et al., 1989; Coats et al., 1992; Bellardinelli et al., 1999). Trainingsinduzierte kardiale Ereignisse wurden beim Intervalltraining nicht beobachtet (Meyer et al., 1998).

Einen Vergleich zwischen Intervalltraining und Training nach der Dauer Methode führten Nechwatal et al. (2002). In beiden Trainingsgruppen nahm VO_2 an der VT (+14% bzw. +13,7%) und bei maximaler Belastung (+8,1% bzw. +9,0%) signifikant zu. Signifikante Unterschiede zwischen den Trainingsgruppen gab es diesbezüglich nicht. Im Gegensatz zur Dauer Methode konnte durch Intervalltraining eine

signifikante Verbesserung der Hämodynamik beobachtet werden. Jedoch verbesserte sich das globale gesundheitliche Wohlbefinden mehr durch Training nach der Dauer- als der Intervallmethode. Weitere vergleichende Studien müssen folgen, um eine Trainingsmethode sicher empfehlen zu können. Zusätzlich muss in zukünftigen Studien geprüft werden, in welcher Art und Weise Defizite in den Bereichen Kraft und Koordination bei Herzinsuffizienten verbessert werden können.

Welchen Einfluss die Anzahl der wöchentlichen Trainingseinheiten auf die Trainingseffektivität hat, untersuchten Nieuwland et al. (2000). Die Patienten absolvierten ein 6-wöchiges Training mit 60-70% der Herzfrequenzreserve. Die eine Gruppe hatte zwei Trainingseinheiten pro Tag an fünf Tagen pro Woche, die andere zweimal eine Trainingseinheit pro Woche. Die VT verbesserte sich signifikant stärker durch eine höhere wöchentliche Trainingshäufigkeit (35% im Vergleich zu 12%, $p < 0,002$). Die VO_{2peak} verbesserte sich jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede (15% im Vergleich zu 12%). In den meisten Studien wird eine Trainingshäufigkeit von drei bis fünf Einheiten pro Woche verwendet (Meyer et al., 2004 [a]), welche sich als ausreichend effektiv erwiesen hat. Die Dauer einer Trainingseinheit lag zwischen 20 und 60 Minuten (Bellardinelli et al., 1999; Coats et al., 1992), im Mittel bei 30 Minuten. Bellardinelli et al. (1999) beobachteten sogar, dass trotz Reduktion der Trainingseinheiten von drei- auf zweimal wöchentlich Trainingseffekte erhalten blieben. Dies ist besonders bemerkenswert, da durch den hohen Zeit- und Kostenaufwand ein hochfrequentes Training ambulant oft nicht realisierbar ist.

4.4 Leistungsfähigkeit

4.4.1 Ventilatorische Schwelle

Im Gegensatz zu anderen Studien, deren Trainingssteuerung sich an der maximalen Herzfrequenz (Conn et al., 1982: 70-80%; Coats et al., 1990: 60-80%; Jette et al., 1991: 70-80%; Kostis et al., 1994: 50-60%; Giannuzzi et al., 1997: 80%; Adamopoulos et al., 1998: 70-80%) oder der VO_{2peak} (Bellardinelli et al., 1995: 60%; Kavanagh et al., 1996: 50-60%; Kiilavuori et al., 1996: 50-60%; Hambrecht et al., 2000: 70%) orientierte, wurde in dieser Studie die VT, ein submaximaler Parameter, als Vorgabe der Trainingsintensität verwendet. Die VT eignet sich aus theoretischen

Erwägungen besonders bei herzinsuffizienten Patienten als Intensitätsvorgabe. Herzinsuffiziente schonen sich häufig und gehen aus Angst vor kardialen Ereignissen nicht ohne weiteres an ihre Leistungsgrenze. Dies ist das Kernproblem in Bezug auf die symptomlimitierte Ausbelastung. Oft wird vor Erreichen der Ausbelastung abgebrochen, was unter anderem auch untersucherinduziert sein kann (Wielenga et al., 1999). Zusätzlich können Schwankungen der Tagesform die sichere Bestimmung eines Maximalwertes erschweren (Behrens et al., 1994). In den oben genannten Studien wurde ein Prozentwert des erreichten Maximalwertes, der offensichtlich selbst bereits einer gewissen Unsicherheit unterliegt, als Trainingsvorgabe festgelegt (Katch et al., 1982). Der Prozentwert liegt bei 50-80% HF_{max} oder 40-70% VO_{2peak} .

Die VT ist von den angesprochenen subjektiven Einflüssen relativ unabhängig, da sie als Folge des ersten Anstiegs der Laktatkonzentration über den Ruhewert das Resultat beginnender anaerober Stoffwechselforgänge ist (Wasserman et al., 1990). Bestätigt wird dies durch die hohe Korrelation zwischen der VT (V-slope-Methode) und der aeroben Laktatschwelle ($r=0,95$, $p<0,0001$; Belardinelli et al., 1995). Demnach besteht eine nicht invasive Methode, die aerobe Laktatschwelle zu bestimmen (Hambrecht et al., 1995).

Weitere Vorteile der VT sind ihre Reproduzierbarkeit und die zuverlässige Bestimmbarkeit. Sowohl bei Simonton et al. (1988) als auch bei Sullivan und Cobb (1990) war die Reproduzierbarkeit der VT hoch ($r=0,91$). Die Reproduzierbarkeit der VT und der symptomlimitierten VO_{2peak} wurde von Behrens et al. (1994) mit zwei identischen rampenförmigen Belastungstests innerhalb von fünf Tagen geprüft. Während die Parameter an der VT zwischen den beiden Tests keine Unterschiede aufwiesen ($r=0,96$), fand sich bei VO_{2peak} ein leichter Anstieg ($r=0,87$). Hierfür können der Gewöhnungseffekt und eine unterschiedliche Patientenmotivation verantwortlich sein. Gerade bei Trainingsstudien kann dies eine entscheidende Rolle spielen. Patienten, die durch das Training an körperliche Belastung und Erschöpfung gewöhnt sind, sind eher bereit, an ihre körperliche Leistungsgrenze zu gehen (Meyer et al., 2005 [b]). Auch reduziert das gesteigerte Selbstbewusstsein und Körperempfinden die Angst vor kardialen Ereignissen unter körperlicher Belastung (Kostis et al., 1994; Meyer et al., 2005 [b]). Ein weiterer Punkt ist, dass Patienten in der Regel zeigen wollen, dass sie sich durch Training verbessert haben. Zusätzlich werden die trainierten Patienten durch einen nicht geblindeten Untersucher, der eine Zunahme der Parameter bei Ausbelastung erwartet, mehr motiviert (Meyer et al.,

2005 [b]). Die VT ist als submaximaler Parameter von diesen Einflüssen weitestgehend unabhängig. In verschiedenen Studien wurde ihre Bestimmbarkeit geprüft. Itoh et al. (1990) konnten bei 96% der untersuchten Normalpersonen, Winter et al. (1994) bei 91% der KHK-Patienten bzw. bei 87% der Herzinsuffizienten die VT zuverlässig bestimmen.

Probleme bei der Bestimmung der VT treten auf, wenn Atemunregelmäßigkeiten vorliegen, eine relativ schwache Atemreaktion auf die beginnende metabolische Azidose erfolgt oder wenn zu große Belastungssteigerungen gewählt werden (Meyer et al., 1996 [a]). Als Gründe für Atemunregelmäßigkeiten bei schwerer Herzinsuffizienz werden eine verlängerte Kreislaufzeit mit dadurch gestörter zentraler Atemsteuerung angenommen, eine Verzögerung der Signale der Chemorezeptoren oder ein vorübergehendes Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion (Wasserman et al., 1994).

Zur Bestimmung der VT kann derzeit die V-slope-Methode als Standard angesehen werden. Unter den vier Kriterien der VT-Bestimmung bei herzinsuffizienten Patienten hatte die V-slope-Methode die größte Reproduzierbarkeit ($r=0,96$) und die geringste Untersuchervariabilität bei der Bestimmung durch zwei unabhängige Untersucher ($r=0,99$; Behrens et al., 1994). Auch Lipkin et al. (1985) fanden bei Bestimmung der anaeroben Schwelle durch drei Untersucher hohe Korrelationskoeffizienten ($r=0,94$). Hingegen war bei Cohen-Solal et al. (1991) der Korrelationskoeffizient der VO_{2peak} ($r=0,97$) höher als der der VT ($r=0,83$). Dass die Erfahrung einzelner Untersucher bei der Auswertung der anaeroben Schwelle sehr wichtig ist, zeigten Gladden et al. (1985). Die Korrelationskoeffizienten waren bei mit der Methode vertrauten Untersuchern hoch und bei unerfahrenen niedriger.

In der vorliegenden Studie konnte eine durchschnittliche Steigerung der VT um 0,13 l/min entsprechend 14% in T nachgewiesen werden. Die VT entsprach in T 67,4% der beim ET erreichten VO_{2peak} . Daher sind die Steigerungen der VT bei Kavanagh et al., 1996 (12 Monate, 5x/Woche, 30-45min, 50-60% VO_{2peak}) um 14% (11,9 → 13,6 ml/kg/min) Kiilavuori et al., 1996 (6 Monate, 3x/Woche, 30min, 50-60% VO_{2peak}) um 21% (10,5 → 12,7 ml/kg/min) und Wielenga et al., 1999 (12 Wochen, 3x/Woche, 3x10min, 60% Herzfrequenzreserve) um 12% (10,5 auf 11,8 ml/kg/min) vergleichbar. Bei geringfügig höherer Trainingsintensität dokumentierten Hambrecht et al., 1995 (6 Wochen, 3x/Woche, 70% VO_{2peak}) eine Zunahme der VT um 23%

(10,1 → 12,8 ml/kg/min). Trotz vermutlich geringerer Trainingsintensität (8 Wochen, 3x/Woche, 40% VO_{2peak}) stieg die VT in einer weiteren Untersuchung jedoch um 20% an (Belardinelli et al., 1995).

Hambrecht et al. (1995) und Belardinelli et al. (1995) wiesen in diesen Studien auch eine entsprechend deutliche Zunahme der VO_{2peak} von 31% bzw. 17% nach.

Im Gegensatz dazu beobachteten Wielenga et al. (1999) und Kiilavuori et al. (1996) keinen signifikanten Anstieg der VO_{2peak} durch ein Trainingsprogramm (3 Monate, 3x/Woche, 60% Herzfrequenzreserve, bzw. 6 Monate, 3x/Woche, 50-60% VO_{2peak}). Die Verbesserung der VT durch Training scheint insgesamt belegt zu sein. In welcher Größenordnung sich die Trainingsintensität auf VT auswirkt, kann jedoch bei den unterschiedlichen Prozentangaben in der Literatur nicht sicher gesagt werden.

Als Ursache für den Anstieg von VT werden in erster Linie periphere Veränderungen angenommen.

In einer Studie (Hambrecht et al., 1995) konnte nach 6-wöchigem Training in Muskelbiopsien ein Zuwachs von 19% an Mitochondriendichte und 41% der Cytochrom-C-Oxidase-positiven Mitochondrien beobachtet werden. Für gegebene Belastungen steigerten sich die Beindurchblutung um 28% und der periphere O_2 -Verbrauch um 45%. Parallel dazu nahmen, wie bereits beschrieben, VT sowie VO_{2peak} zu. Bei Belardinelli et al. (1995) korrelierten nach einem 8-wöchigen Training die VT und die VO_{2peak} mit der Mitochondriendichte im M. vastus lateralis ($r=0,77$, $p<0,0002$). Diesen Studien zufolge reflektiert der Anstieg der mitochondrialen „Volumendichte“ die verbesserte oxidative Kapazität im trainierten Skelettmuskel, wodurch der Anstieg der VT zu erklären wäre.

Trainingsbedingte Veränderungen der VO_{2peak} , wie sie zum Teil in den bereits genannten Studien beobachtet wurden, können in der vorliegenden Studie nicht beurteilt werden, da VO_{2peak} (17 ± 3 ml/kg/min) nur beim Eingangstest bestimmt wurde und der Abschlusstest bei Erreichen der Belastungsdauer des Eingangstests abgebrochen wurde. Ziel dieser Studie war die Beurteilung submaximaler Parameter, nicht maximaler, wie zum Beispiel VO_{2peak} .

Trotz der schon erwähnten subjektiven Komponente ist die VO_{2peak} als Prognostikmarker weitgehend akzeptiert (Walsh et al., 1997). Ein VO_{2peak} von <10 ml/kg/min ging bei Herzinsuffizienten mit einer Einjahresmortalität von 77% einher,

eine VO_{2peak} zwischen 10 und 18 ml/kg/min mit nur 21% (Szlachcic et al., 1985). VO_{2peak} wird als Parameter im Hinblick auf mögliche Herztransplantationen benutzt. Es werden verschiedene Schwellenwerte angegeben, um einen geeigneten Transplantationszeitpunkt zu finden. Diese liegen zwischen 13 und 17 ml/kg/min (Mancini et al., 1991; Parameshwar et al., 1992; Cohen-Solal et al., 1997). Eine einheitliche Festlegung gibt es derzeit nicht. Nach Francis et al. (2000) bedeuten niedrige Werte für VO_{2peak} (10-20 ml/kg/min) eine schlechtere Prognose. Es stellte sich heraus, dass ein VO_{2peak} von 14 ml/kg/min eine Sensitivität von 57% und Spezifität von 80% bezüglich der 2-Jahres-Sterblichkeit hat. Wird VO_{2peak} tiefer angesetzt, steigt die Spezifität und die Sensitivität fällt (Francis et al., 2000). Die VT ist in Bezug auf Mortalität nicht untersucht, aber ist wahrscheinlich äquivalent zu sehen.

4.4.2 V_E und Atemäquivalent für CO_2

Spiroergometrische Untersuchungen sind mittlerweile etabliert und können auch für die klinische Beurteilung, zur Definition der Krankheitsschwere und zur Risikostratifizierung von chronisch herzinsuffizienten Patienten herangezogen werden. Die Kurven von VO_2 , V_E und $A\ddot{A}CO_2$ blieben in der vorliegenden Studie durch Training unbeeinflusst, ebenso $A\ddot{A}CO_2$ an der VT.

Ähnliche prognostische Bedeutung wie VO_{2peak} hat das $A\ddot{A}CO_2$, jedoch in einem erheblich größeren Wertebereich (30-55) (Francis et al., 2000). VO_{2peak} und $A\ddot{A}CO_2$ ergänzen sich zur Beurteilung der Prognose der chronischen Herzinsuffizienz. Die Mortalität nimmt mit sinkendem VO_{2peak} und steigendem $A\ddot{A}CO_2$ signifikant zu. Patienten mit erhöhtem $A\ddot{A}CO_2$ (41 ± 6) hatten trotz einer noch „akzeptablen“ VO_{2peak} von 22 ± 3 ml/kg/min eine unerwartet hohe 3-Jahres-Sterblichkeit von 50% im Vergleich zu 7% bei normalem $A\ddot{A}CO_2$ (27 ± 4 ; Ponikowski et al., 2001).

Für den Anstieg des $A\ddot{A}CO_2$ bei chronischer Herzinsuffizienz werden neben der charakteristischen Zunahme der Ventilation unter Belastung verschiedene pathophysiologische Veränderungen verantwortlich gemacht. Dazu gehören eine Zunahme des anatomischen (Buller und Poole-Wilson, 1990) und des physiologischen Totraumes, das pulmonale Ventilations-Perfusions-Mismatch (Uren et al., 1993) und die abnorme pulmonale vaskuläre Hämodynamik (Reindl et al., 1998). Eine besondere klinische Bedeutung bei Patienten haben die Hypersensitivität

der Atemstimulation, die gesteigerte periphere und zentrale Chemosensitivität auf Hyperkapnie und Hypoxie (Chua et al., 1996) oder/und die aktivierten Muskelrezeptoren (Piepoli et al., 1996). Nach Ponikowski et al. (2001) basiert die gestörte kardiopulmonale Reflexkontrolle bei Patienten mit erhöhtem $\dot{V}A\ddot{C}O_2$ auf gesteigerter peripherer und zentraler Chemosensitivität, sympathovagaler Dysbalance mit sympathischer Dominanz, verminderter baroreflektorischer Kreislaufkontrolle sowie hoher Aktivität der peripheren Muskelrezeptoren. Diese pathophysiologischen Veränderungen können theoretisch durch körperliches Training positiv beeinflusst werden.

Kiilavuori et al. (1996) beobachteten nach einem dreimonatigen fahrrad-ergometrischen Training bei 50-60% VO_{2peak} neben der nicht signifikanten Zunahme von VO_{2peak} ein signifikant verringertes maximales $\dot{V}A\ddot{C}O_2$ (42,3→37,8; $p<0,05$; -11%). Meyer et al. (1996 [b]) zeigten, dass schon nach einem dreiwöchigen Training mit 50% der Maximalbelastung das $\dot{V}A\ddot{C}O_2$ um 10% und das Dyspnoe-Empfinden um 17% reduziert wird. Nach einem 12-wöchigen Ausdauertraining mit 60% der Herzfrequenzreserve fanden Wielenga et al. (1999) ein geringeres $\dot{V}A\ddot{C}O_2$ auf submaximalen Belastungsstufen. Diese Autoren führen die Reduzierung des $\dot{V}A\ddot{C}O_2$ unter anderem auf den effektiveren Einsatz der Atemmuskeln zurück und somit auch auf eine erhöhte O_2 -Bereitstellung für die anderen Muskeln. Im Gegensatz zu den genannten Studien konnten in der vorliegenden Studie trainingsbedingte Veränderungen des $\dot{V}A\ddot{C}O_2$ nicht nachgewiesen werden. Hinweise auf die genannten Prozesse wurden trotz dokumentierter Trainingseffektivität nicht gefunden. Möglicherweise war die Intensität und damit die Atemstimulation zu gering oder die Varianz zu hoch. Grund für das auch in KO verminderte $\dot{V}A\ddot{C}O_2$ beim AT, das zumindest Teilursache des ausbleibenden statistischen Effekts ist, könnte auch ein unerwartet deutlicher Gewöhnungseffekt sein.

4.4.3 Herzfrequenz-Leistungskurve

Durch das Training sank die HF signifikant in Ruhe und bei höherer Belastung. Diese Rechtsverschiebung der HF-Leistungskurve ist vermutlich auf den positiven Einfluss des Trainings auf das vegetative Nervensystem zurückzuführen (Radaelli et al., 1996). Die Frequenzreduktion ist somit im Sinne einer Beta-Blockade bzw. Vagusaktivierung zu sehen. Bei Herzinsuffizienten führt die anhaltende

neuroendokrine Aktivität zu fortschreitender Verminderung der kardiopulmonalen Baroreflexe und zu einer Downregulation der kardialen Beta-Rezeptoren. Der Sympathikotonus ist gesteigert und der Parasympathikotonus ist reduziert (Radaelli et al., 1996).

Verschiedene Studien dokumentieren eine trainingsinduzierte Senkung der HF. Nach mehrwöchigem Training beschreiben Kiilavuori et al. (1996) eine durchschnittliche Abnahme der Ruhe-HF um 7, Belardinelli et al. (1995) um 13 Schläge pro Minute. Ähnliche Trainingsergebnisse erzielten auch Sullivan et al. (1988) und Coats et al. (1992). Neben der HF sanken bei Coats et al. (1992) die Plasma-Noradrenalin Spiegel um 16% in Ruhe, bei Hambrecht et al. (1995) um 52% in Ruhe und 46% unter Belastung. Coats et al. (1992) folgerten, dass bei chronischer Herzinsuffizienz durch Training über eine Senkung der Sympathikusaktivität und Reduktion der zirkulierenden Katecholamine die HF gesenkt wird.

Im Gegensatz dazu kann in der vorliegenden Studie in T die Frequenzreduktion in Ruhe nicht auf verringerte Katecholaminkonzentrationen im Blut zurückgeführt werden, da diese in Ruhe und unter leichter Belastung unverändert blieben. Unter hoher oder maximaler Belastung zeigten die Adrenalin-Konzentrationen keinen Trainingseffekt, wohingegen die Noradrenalin-Konzentrationen einen tendenziellen Trainingseffekt mit Reduktion der Konzentration in T zeigten. Bei Belastungsabbruch korrelierten die Noradrenalin-Konzentrationen mit der HF ($r=0,59$, $p<0,05$).

Ein gesteigerter Vagustonus dürfte eher für die verminderte Ruhe-HF verantwortlich sein, da Ausdauertraining die parasympathische Aktivität positiv beeinflusst (Goldsmith et al., 1992). Für eine HF unter etwa 100 wird primär die Parasympathikusaktivität, bei einer HF über 100 die Sympathikusaktivität als determinierend angenommen. Dass in einem Frequenzbereich über 100 die HF hauptsächlich sympathisch gesteuert wird, korrespondiert mit der beobachteten Abnahme der HF und der Noradrenalin-Konzentrationen unter hoher Belastung. Die Stärkung des Parasympathikus wird als Hauptgrund für die trainingsinduzierte Senkung der Ruhe-HF, die Schwächung des Sympathikus als der wichtigste Grund der Herzfrequenzsenkung unter Belastung angesehen (Carter et al., 2003). Diese Reaktionen können die beobachtete trainingsinduzierte Abnahme der HF ohne entsprechende Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen in Ruhe und unter geringer Belastung erklären. Demnach scheint zur Beurteilung der Gesamtheit trainingsinduzierter Veränderungen des vegetativen Nervensystems die HF

angemessener als die Katecholaminkonzentration allein zu sein. Die prognostische Bedeutung der Katecholaminkonzentration in Ruhe ist nachgewiesen (Cohn et al., 1984). Wie eine Veränderung der Katecholaminkonzentration unter Belastung zu bewerten ist, ist bisher unklar.

4.4.4 Laktat-Leistungskurve

In der vorliegenden Studie wurden signifikante Unterschiede für die Laktatleistungskurve zwischen T und KO nur bei höheren Belastungen nachgewiesen, dies entspricht einer leichten Rechtsverschiebung der Laktat-Leistungskurve in T. Nach Kiilavuori et al. (1996) verzögert Training bei herzinsuffizienten Patienten das charakteristische frühe Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels und den frühen Laktatkonzentrationsanstieg. Die geringere Laktatakkumulation nach einer Trainingsphase ist vermutlich das Ergebnis der angestiegenen Mitochondriendichte (Belardinelli et al., 1995) und der größeren oxidativen Kapazität in der Skelettmuskulatur (Hambrecht et al., 1995). Niedrigere Laktatkonzentrationen bei submaximalen Belastungsstufen wurden auch von Weber und Janicki (1985), Hurley et al. (1984), Hambrecht et al. (1995) und Belardinelli et al. (1995) nachgewiesen.

Neben der etablierten Laktatdiagnostik ist die VT eine Alternative, um die Effektivität von Ausdauertraining zu beurteilen. Da die VT den ersten Laktatanstieg unter ansteigender Belastung über den Ruhewert hinaus kennzeichnet (Wasserman et al., 1973), können Trainingseffekte, die im submaximalen Belastungsbereich liegen, dokumentiert und bewertet werden. Dies ist umso wichtiger bei herzinsuffizienten Patienten, die wegen fehlender Ausbelastung den Belastungsbereich, in dem eine signifikante Veränderung der Laktatleistungskurve zu erwarten ist, nicht erreichen.

Herzinsuffiziente haben zwar in Relation zur Belastungsintensität gesteigerte Laktatproduktion (Okita et al., 1998), erreichen jedoch wegen vorzeitiger muskulärer Erschöpfung und frühzeitigem Belastungsabbruch keine hohen maximalen Laktatkonzentrationen. Der unter submaximaler Belastung geringe Anstieg der Laktatkonzentration und die im Vergleich dazu hohe Varianz erschweren die Anwendbarkeit der Laktat-Leistungskurven bei Herzinsuffizienten.

Die VT scheint nach den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie bei geringer Belastbarkeit der Patienten besser anwendbar als die Laktat-Leistungskurve als Ganzes zu sein.

4.5 Pathophysiologische Überlegungen

4.5.1 Zentrale Veränderungen

Körperliches Training führte in der vorliegenden Studie zu keinen echokardiographischen Veränderungen in Ruhe. Jedoch wurden die echokardiographischen Messungen nicht blind ausgewertet und eine Stress-Echokardiographie zur Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit unter Belastung nicht durchgeführt. Die Ergebnisse entsprechen der derzeitigen Meinung, dass die zentrale Hämodynamik durch körperliches Training wenig beeinflusst wird (Braith et al., 1999).

Nach einem 12-wöchigen fahrradergometrischen Ausdauertraining bei chronisch herzinsuffizienten Patienten fanden Meyer et al. (2004 [b]) keine Korrelation zwischen trainingsinduzierten Veränderungen der VT und den Effekten auf NT-proBNP ($r=0,02$; $p=0,72$). NT-proBNP, das zu BNP in äquimolaren Mengen sezerniert und diagnostisch äquivalent ist, blieb konstant, wohingegen sich VT signifikant verbesserte. Da BNP auf erhöhte myokardiale Wandspannung reagiert, somit Veränderungen der zentralen Hämodynamik anzeigt, kann die verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten bei konstantem NT-proBNP auf periphere Veränderungen zurückgeführt werden.

Bereits von Sullivan et al. (1988) und Coats et al. (1992) wird dies bestätigt. Nach einem mehrwöchigen Training blieben der linksventrikuläre und der pulmonalarterielle Druck in Ruhe unverändert (Sullivan et al., 1988). Ebenso war das Schlagvolumen in Ruhe unverändert, jedoch unter Belastung geringfügig erhöht (Coats et al., 1992). Ein 4-8% erhöhtes Schlagvolumen nach einer Trainingsphase während submaximaler Belastungen wurde auch von Hagberg et al. (1983), Hambrecht et al. (1995), Kavanagh et al. (1996) und Kiilavuori et al. (1996) dokumentiert. Die Steigerung des Schlagvolumens kann vermutlich auf eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands zurückgeführt werden (Coats et al., 1992; Parnell et al., 2002). Bei Hambrecht et al. (2000) korrelierte sowohl die

Zunahme des Schlagvolumens als auch die Abnahme der Kardiomegalie mit der Reduktion des peripheren Widerstands ($r=-0,76$). Der durchschnittliche periphere Widerstand bei Maximalbelastung sank in T und stieg in KO an. Durch Training konnten das Schlagvolumen und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion gesteigert werden. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser verringerte sich in T um 4 mm und stieg in KO um 1 mm. Eine trainingsinduziert verbesserte linksventrikuläre diastolische Funktion fanden Belardinelli et al. (1995). Demnach kann Training grundsätzlich, wenn auch eher geringfügig, die ventrikuläre Dysfunktion verbessern (Jennings und Esler, 1990). Bei nur geringfügigen strukturellen kardialen Veränderungen sind trainingsbedingte Verbesserungen funktioneller Parameter vermutlich jedoch eher auf die stärker ausgeprägten peripheren Veränderungen bzw. deren Rückwirkung auf das Herz zurückzuführen (Koch et al., 1992).

4.5.2 Periphere Veränderungen

Von dem traditionellen Konzept der Herzinsuffizienz, dass schlechte Pumpleistung vorwiegend in myokardialer Schwäche begründet ist, wird in den neueren Studien Abstand genommen. Periphere Pathomechanismen scheinen im Vordergrund zu stehen. Hierzu gehören die durch Inaktivität hervorgerufene Muskelatrophie (Mancini et al., 1992), der Muskelfasershift zugunsten der schnell erschöpfbaren glykolytischen Muskelfasern vom Typ II (Sullivan et al., 1990; Drexler et al., 1992), die chronische Minderperfusion der Skelettmuskulatur durch gestörte Endothelfunktion und durch Verlust an Kapillaren (Sullivan et al., 1989; Hambrecht et al., 1998), die veränderte muskuläre Ultrastruktur bezüglich Mitochondrienanzahl und Mitochondrienvolumen und der damit verbundene geringere Enzymbesatz bzw. die Verarmung an energiereichen Phosphaten (Lipkin et al., 1988; Sullivan et al., 1990; Drexler et al., 1992; Mancini et al., 1992; Hambrecht et al., 1995; Okita et al., 1998). Diese pathologischen Veränderungen bei herzinsuffizienten Patienten führen über die verringerte aerobe Kapazität zu einer verschlechterten Energiebereitstellung, einer frühzeitigen Laktatproduktion und zu einer vorzeitigen Erschöpfung. Körperliches Training kann diesen Veränderungen entgegenwirken.

Cooksey et al. (1978) fanden, dass nach einem Training (16 Wochen, 3x/Woche, 45 min, 40-70% VO_{2peak}) die Plasmaspiegel von Angiotensin II (-26%), Aldosteron (-32%), Vasopressin (-30%) und atrialem natriuretischen Peptid (-27%) sanken. Dies

kann über eine verminderte Vasokonstriktion zu einer verbesserten Muskelperfusion führen. Hambrecht et al. (1999) und Testa et al. (2000) zeigten, dass Training zu einer vermehrten Expression der endothelialen NO-Synthase führt. Die vermehrte Bildung des Endothelium-derived-relaxing-factor (NO) durch die endotheliale NO-Synthase kann ebenfalls die muskuläre Perfusion steigern. Bei Belardinelli et al. (1995) und Hambrecht et al. (1995) nahmen infolge eines Trainings die Mitochondriendichte und die Aktivität aerober Enzyme zu. Neben der Konzentration von oxidativen Enzymen steigerte körperliches Training bei Magnusson et al. (1996) auch die Kapillardichte. Stratton et al. (1994) zeigten, dass die Konzentration energiereicher Phosphate nach einer Trainingsphase langsamer abfällt.

Diese trainingsbedingten Veränderungen führen zu einem verzögerten Einsetzen der anaeroben Glykolyse, einer verminderten Laktatproduktion auf gegebener Belastungsstufe, einer Steigerung der VT und einer Zunahme der Belastungstoleranz. Sie sollten sich damit auch günstig auf die Alltagsbelastbarkeit auswirken.

4.6 Allgemeinbefinden

Die vorliegende Studie zeigt, dass das Allgemeinbefinden von herzinsuffizienten Patienten durch Training verbessert werden kann. Außerdem konnte eine mäßige positive Korrelation zwischen den Veränderungen der VT und der Likert-Skala nachgewiesen werden. Eine Verbesserung der Selbsteinschätzung, des generellen Wohlbefindens stand auch bei anderen Autoren im Zusammenhang mit der Zunahme der VT (Wielenga et al., 1999). Die Verbesserung ist assoziiert mit wachsender Unabhängigkeit, weniger Krankheitsverhalten und weniger Depressivität (Kostis et al., 1994). Das Wissen um eine erlaubte körperliche Belastung hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Verschiedene Studien haben die psychologischen Effekte von Training evaluiert. Koch et al. (1992) beschrieben nach einem dreimonatigen Krafttraining eine verbesserte Lebensqualität in 2/3 der Fälle. Auch Kostis et al. (1994) konnten eine signifikante Verbesserung hinsichtlich einer Reduzierung an Depressionen und Ängstlichkeit durch Training (3 Monate, 3-5x/Woche, 30min, 40-60% VO_{2peak}) beobachten. Bei Kavanagh et al. (1996) trat schon in den ersten 16 Wochen der einjährigen Studie (5x/Woche, 30-45min, 50-60% VO_{2peak}) eine Verbesserung von Erschöpfung, Dyspnoe und emotionaler

Balance auf. Belardinelli et al. (1999) zeigten, dass ein moderates Langzeit-Training mit 60% der VO_{2peak} drei Mal pro Woche über acht Wochen, anschließend für ein Jahr zwei Mal pro Woche, zu einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität bei Herzinsuffizienzpatienten führt.

In einer Studie von Willenheimer et al. (1998) resultierte aus Intervalltraining über 4 Monate ein Zuwachs an maximaler körperlicher Belastbarkeit und eine verbesserte globale Lebensqualität, jedoch ohne Zunahme von VO_{2peak} und des Dyspnoe-Fatigue-Index. Diese Studien belegen, dass ein Ausdauertraining in der Regel bei chronischer Herzinsuffizienz mit einer Verbesserung des Allgemeinbefindens einhergeht und entsprechen damit dem Ergebnis der vorliegenden Studie.

4.7 Patient compliance

In der vorliegenden Studie war die Trainingsbeteiligung der Patienten sehr gut. Die Compliance lag bei 87% unter Berücksichtigung von 5 möglichen Trainingseinheiten pro Woche. Eine entscheidende Rolle dürfte diesbezüglich die kontinuierliche Aufsicht und die Trainingssteuerung mit Hilfe der VT spielen, die eine patientenspezifische Belastung garantiert. Der Frustrationsgrad der untrainierten Patienten durch Überlastungsgefühl wird vermutlich verringert. Ähnliche Ergebnisse der Compliance erzielten Wielenga et al., 1999 (85,4%), Belardinelli et al., 1999 (89,2%) und Willenheimer et al., 1998 (74,5%).

4.8 Limitationen der Studie

Diese Studie zeigt wie auch schon zahlreiche frühere Trainingsstudien die Sicherheit eines Ausdauertrainings bei chronischer Herzinsuffizienz. Um jedoch eine endgültige Aussage für die Validität der Trainingssicherheit treffen zu können, ist eine größere Patientenzahl notwendig. Jedoch wurde in einer Meta-Analyse von Piepoli et al. (2004) belegt, dass Ausdauertraining bei chronischer Herzinsuffizienz die Mortalität signifikant reduziert ($p=0,015$). Eine Unsicherheit besteht bei der Bestimmung der VT. Nach Gladden et al. (1985) kann dies durch zunehmende Erfahrung der Untersucher verringert werden. Hinzu kommt, dass Fälle auftreten, in denen eine Laktatbestimmung zur genauen Ermittlung der VT erforderlich ist. Ein Vergleich von Veränderungen der VT und VO_{2peak} zur Dokumentation von Trainingseffekten konnte

in dieser Studie nicht durchgeführt werden, da beim AT eine Ausbelastung nicht angestrebt war. Eine Empfehlung, welcher Parameter zur Trainingssteuerung und -dokumentation besser geeignet ist, ist daher nicht möglich. In dieser Studie erfolgte keine weitere Differenzierung in NYHA II und III, so dass eine Trainingsempfehlung für die einzelnen Krankheitsschweregrade nicht möglich ist. Weiterhin bleibt unklar, ob und in welchen Abständen eine erneute Intensitätsanpassung erfolgen muss. Es stellt sich die Frage, ob die Intensitätswahl hoch genug ist, um einen optimalen Trainingsreiz zu setzen. Eventuell kann durch höhere Trainingsintensitäten ein größeres Benefit erzielt werden. Interessant wäre eine vergleichende Studie von Ausdauertraining an der VT mit einem Intervalltraining. Kritisch ist sicherlich auch die Likert-Skala zu sehen, da sie relativ unpräzise ist. Fragebogen, wie zum Beispiel der Chronic Heart Failure Questionnaire (Guyatt et al., 1989) oder der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Rector und Cohn, 1992), die in anderen Studien verwendet wurden, sind zwar genauer, haben aber oft die Problematik, dass Patienten zum Teil mit den Fragen überfordert sind.

4.9 Überprüfung der Hypothesen und Schlussfolgerung

1. Ein 12-wöchiges Ausdauertraining an der VT geht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht mit einer kardialen Gefährdung einher.
2. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz profitieren von einem 12-wöchigen Ausdauertraining an der VT sowohl durch eine signifikante Zunahme der VT und eine Rechtsverschiebung der Herzfrequenzleistungskurve als auch in Form einer Verbesserung des Allgemeinbefindens.

Beide Hypothesen wurden verifiziert. Diese Studie belegt, dass Ausdauertraining an der VT bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durchführbar, sicher und effektiv ist. Trainingsbedingte kardiale Ereignisse sind bei einem Ausdauertraining an der VT nicht zu erwarten. Trainingseffekte können mit Hilfe der VT und der HF zuverlässig dokumentiert werden, während Blutlaktatkonzentrationen erst bei höheren Belastungsstufen die notwendige Trennschärfe liefern. Das Training führte

vermutlich zu einer Zunahme des Parasympathikotonus und einer Reduktion des Sympathikotonus, was sich in Veränderungen der HF darstellt.

Weitere spiroergometrische Parameter wie das Atemäquivalent für Kohlendioxid und die Ventilation erlauben bei submaximaler Belastung keine sichere Beurteilung von Trainingseffekten. Mit Hilfe der VT ist eine aussagekräftige ergometrische Testung und Trainingssteuerung auch ohne Maximalmessungen möglich. Ein kontrolliertes Heimtraining als Therapie scheint durchführbar.

Literaturverzeichnis

1. **AHA (1994)** Medical/Scientific Statement: 1994 Revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 90: 644-645
2. **Adamopoulos S, Coats AJS, Piepoli M (1998)** Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 19: 466-475
3. **Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ (1986)** A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 60: 2020-2027
4. **Behrens S, Andresen D, Brüggemann T, Ehlers C, Schröder R (1994)** Reproduzierbarkeit der symptomlimitierten Sauerstoffaufnahme und der anaeroben Schwelle im Rahmen spiroergometrischer Untersuchungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 83: 44-49
5. **Belardinelli R, Scocco V, Mazanti M (1992)** Effects of aerobic training in patients with moderate chronic heart failure. *G Ital Cardiol* 22: 919-930
6. **Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A (1995)** Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26: 975-982
7. **Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A (1999)** Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99: 1173-1182
8. **Bertel O (1993)** Epidemiologische Aspekte der Herzinsuffizienz: Häufigkeit, Ursachen und Verlauf. *Ther. Umschau* 50: 388-393
9. **Bodor GS, Porter S, Landt S, Ladenson JH (1992)** Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin I and preliminary results in suspect cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 38: 2203-2214
10. **Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ (1999)** Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol* 34: 1170-1175
11. **Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ (1983)** Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 55: 1558-1564
12. **Buller NP, Poole-Wilson PA (1990)** Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 63: 281-283
13. **Campeau L (1976)** Grading of angina pectoris. *Circulation* 54: 522-523

14. **Carter JB, Banister EW, Blaber AP (2003)** Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med* 33: 33-46
15. **Chua TP, Clark AL, Amadi AA (1996)** The relationship between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27: 650-657
16. **Clark AL, Poole Wilson PA, Coats AJS (1997)** Exercise limitation in chronic heart failure: the central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 28: 1092-1102
17. **Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P (1990)** Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 335: 63-66
18. **Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, Conway J, Sleight P (1992)** Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 85: 2119-2131
19. **Cohen-Solal A, Benessiano J, Himbert D, Paillole C, Gourgon R (1991)** Ventilatory threshold during exercise in patients with mild to moderate chronic heart failure: determination, relation with lactate threshold and reproducibility. *Int J Cardiol* 3: 321-327
20. **Cohen-Solal A, Barnier P, Pessione F (1997)** Comparison of the long-term prognostic value of peak exercise oxygen pulse and peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Heart* 78: 572-576
21. **Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T (1984)** Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-823
22. **Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000)** Cardiac remodeling - concepts and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 35: 569-582
23. **Collison PO, Boa FG, Gaze DC (2001)** Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 38: 423-449
24. **Collinson PO, Stubbs PJ (2003)** Are troponins confusing? *Heart* 89: 1285-1287
25. **Conn EH, Williams RS, Wallace AG (1982)** Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol* 49: 296-300
26. **Cooksey JD, Reilly P, Brown S, Bomze H, Cryer PE (1978)** Exercise training and plasma catecholamines in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 42: 372-376

27. **Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE (1997)** The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18: 208-225
28. **Da Prada M, Zürcher G (1976)** Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range. *Life Sci* 19: 1161-1174
29. **Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H (1992)** Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 85: 1751-1759
30. **Dubach P, Myers J, Dziekan G (1997)** Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. *Circulation* 95: 2060-2067
31. **Erlemeier HH, Bleifeld W (1992)** Herzinsuffizienz. In: Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W (eds): *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, Band I., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1.1-1.43
32. **Ertl G (2001)** Grundlagen der Herz-Kreislauf-Regulation. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (eds): *Innere Medizin*, 4. Auflage, Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore: 20.1, 1099-1102
33. **Francis DP, Shamim W, Ceri Davis L, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJS (2000)** Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 21: 155-161
34. **Fuchs M, Drexler H (2000)** Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Internist* 41: 93-104
35. **Georgiou D, Chen Y, Appadoo S, Belardinelli R, Greene R, Parides MK, Glied S (2001)** Cost-Effectiveness analysis of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 87: 984-988
36. **Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V (2000)** Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 102: 211-217
37. **Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L (1997)** Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the exercise in left ventricular dysfunction. *Circulation* 96: 1790-1797
38. **Gitt AK, Winter UJ, Fritsch J, Pothoff G, Sedlak M, Ehmanns S, Ostmann H, Hilger HH (1994)** Vergleich der vier verschiedenen Methoden zur respiratorischen Bestimmung der anaeroben Schwelle bei Normalpersonen, Herz- und Lungenkranken. *Z Kardiol* 83: III/37-III/42

39. **Gladden LB, Yates JW, Stremel RW, Stamford BA (1985)** Gas exchange and lactate anaerobic threshold: inter- and intraevaluator agreement. *J Appl Physiol* 58: 2082-2089
40. **Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC, Fleiss JL (1992)** Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young man. *J Am Coll Cardiol* 20: 52-558
41. **Guyatt GH, Nogradi J, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJJ, Fallen EL (1989)** Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med* 4: 101-107
42. **Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO (1983)** Effects of 12 months of intense exercise training on stroke volume in patients with coronary artery disease. *Circulation* 67: 1194-1199
43. **Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kübler W, Schuler G (1995)** Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 25: 1239-1249
44. **Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G (1998)** Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98: 2709-2715
45. **Hambrecht R, Adams V, Gielen S, Linke A, Möbius-Winkler S, Yu J, Niebauer S, Jiang H, Fiehn E, Schuler G (1999)** Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol* 33: 174-179
46. **Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Schoene N, Schuler G (2000)** Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. *JAMA* 283: 3095-3101
47. **Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W (1992)** The prognostic value of serum Troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327: 146-150
48. **Hartmann F, Giannitsis E, Kurowski V, Frey N, Kampmann M, Katus HA (1999)** Risk stratification and therapeutic decision making in patients with acute coronary syndrome – the role of cardiac troponin T. *Clin Chem Lab Med* 37: 1107-1111
49. **Heck M, Mader A, Hess G, Mücke S, Müller R, Hollmann W (1985)** Justification of the 4 mmol/l lactate threshold. *Int J Sports Med* 6: 117-130
50. **Herold G (1999)** *Innere Medizin*. Verlag Arzt + Information, Köln: 181
51. **Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D (1993)** Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 88: 107-115

52. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993)** The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22: IV/6A-IV/13A
53. **Hoppe UC, Erdmann E (1998)** Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 87: 645-661
54. **Hoppe UC, Erdmann E (2001)** Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 90: 218-237
55. **Hurley B, Hagberg J, Allen W (1984)** Effect of training on blood lactate levels during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 56: 1260-1264.
56. **Itoh A, Taniguchi K, Koike A, Doi M (1990)** Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 81: II/31-II/37
57. **James P, Ellis CJ, Whitlock RM (2000)** Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 320: 1502-1504
58. **Jennings GL, Esler MD (1990)** Circulatory regulation at rest and exercise and the functional assessment of patients with congestive heart failure. *Circulation* 81: II/5-II/13
59. **Jette M, Heller R, Landry F, Blümchen G (1991)** Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 84: 1561-1567
60. **Katch VL, Sady S, Freedson P (1982)** Biological variability in maximum aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 14: 21-25
61. **Katus HA, Rempis A, Neumann FJ (1991)** Diagnostic efficiency of Troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83: 902-912
62. **Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shephard RJ (1996)** Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart* 76: 42-49
63. **Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR, Stein PD, Levine TB, Goldstein S (1996)** Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 124: 1051-1057
64. **Kiilavuori K, Savijärvi A, Näveri H, Ikonen T, Leinonen H (1996)** Effects of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. *Chest* 110: 985-991
65. **Kindermann W, Simon G, Keul J (1979)** The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. *Eur J Appl Physiol* 42: 25-34

66. **Kindermann W (1987)** Ergometrie-Empfehlungen für die ärztliche Praxis. Dtsch Z Spmed 6: 244-269
67. **Koch M, Douard H, Broustet J (1992)** The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure. Chest 101: 231-235
68. **Kostis JB, Rosen RC, Cosgrove NM (1994)** Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. Chest 106: 996-1001
69. **Lipkin DP, Perrins J, Poole-Wilson PA (1985)** Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. Br Heart J 54: 321-328
70. **Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA (1988)** Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 18: 187-195
71. **Löllgen H, Dirschedl P, Fahrenkrog U (1994)** Belastungsprogramme in der Spiroergometrie. Z Kardiol 83: III/43-III/50
72. **Magnusson G, Gordon A, Kaijser L, Sylven C, Isberg B, Karpakka J, Saltin B (1996)** High intensity knee extensor training in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. Eur Heart J 17: 1048-55
73. **Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR (1991)** Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 83: 778-786
74. **Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR (1992)** Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. Circulation 85: 1364-1373
75. **Massie BM, Shah NB (1997)** Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. Am Heart J 133: 703-712
76. **McMurray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP (1998)** Clinical epidemiology of heart failure. Eur Heart J 19: 9-16
77. **Meyer J (2000)** Erkrankungen des Koronarkreislaufs. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (eds): Die Innere Medizin, 4. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York: 6.3, 244-256
78. **Meyer K, Hajric R, Westbrook S, Samek L, Lehmann M, Schwaibold M, Betz P, Roskamm H. (1996)** Ventilatory and lactate threshold determination in healthy normals and cardiac patients. Eur J Appl Physiol 72: 387-393 (a)

79. **Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Görnandt L, Lehmann M, Roskamm H (1996)** Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 78: 1017-1022 (b)
80. **Meyer K, Görnandt L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Peters K, Beneke R, Schnellbacher K, Roskamm H (1997)** Predictors of response to exercise training in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 80: 56-60
81. **Meyer K, Foster C, Georgakopoulos N, Hajric R, Westbrook S, Ellestad A, Tilman K, Fitzgerald D, Young H, Weinstein H, Roskamm H (1998)** Comparison of left ventricular function during interval versus steady-state exercise training in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 82: 1382-1387.
82. **Meyer T, Kindermann W (2003)** Spiroergometrische Trainingssteuerung. *Atemw.-Lungenkrkh.* 29: 606-614
83. **Meyer T, Kindermann M, Kindermann W (2004)** Exercise programmes for patients with chronic heart failure. *Sports Med* 34: 939-954 (a)
84. **Meyer T, Schwaab B, Gorge G, Scharhag J, Herrmann M, Kindermann W. (2004)** Can serum NT-proBNP detect changes of functional capacity in patients with chronic heart failure? *Z Kardiol* 93: 540-545 (b)
85. **Meyer T, Lucia A, Earnest CP, Kindermann W (2005)** A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters – theory and application. *Int J Sports Med* 26: 1/38-1/48 (a)
86. **Meyer T, Scharhag J, Kindermann W (2005)** Peak oxygen uptake: Myth and truth about an internationally accepted reference value. *Z Kardiol* 94: 255-264 (b)
87. **McLellan TM (1987)** The anaerobic threshold: concept and controversy. *Austral J Sci Med Sport* 19: 3-8
88. **Mörl H, Haders P, von Fallois J (1998)** *Koronare Herzkrankheit*, Berlin: Walter de Gruyter Verlag, Berlin-New York: 1-74
89. **Nechwatal RM, Duck C, Gruber G (2002)** Physical training as interval or continuous training in chronic heart failure for improving functional capacity, hemodynamics and quality of life – a controlled study. *Z Kardiol* 91: 328-337
90. **Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Eibl G, Hoertnagl H (2005)** Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am J Cardiol* 96: 732-735

91. **Nieuwland W, Berkhuisen MA, Van Veldhuisen DJ, Brügemann J, Landsman MLJ, Van Sonderen E, Lie KI, Crijns HJGM, Rispens P (2000)** Differential effects of high-frequency versus low-frequency exercise training in rehabilitation of patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 36: 202-207
92. **Okita K, Yonezawa K, Nishijima H (1998)** Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98: 1886-1891
93. **Osterziel KJ, Dietz R (2000)** Aktueller Stand der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Internist* 41: 137-144
94. **Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GW, Poole-Wilson PA (1992)** Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 123: 421-426
95. **Parnell MM, Holst DP, Kaye DM (2002)** Exercise training increases arterial compliance in patients with congestive heart failure. *Clin Sci* 102: 1-7
96. **Piepoli MF, Clark AL, Volterrani M (1996)** Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 93: 940-952
97. **Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMatch Collaborative (2004)** Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 328: 189-194
98. **Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Ceri Davies L., Peng Chua , Peng Chua T, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD (2001)** Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. *Circulation* 103: 967-972
99. **Radaelli A, Coats AJ, Leuzzi S (1996)** Physical training enhances sympathetic and parasympathetic control of heart rate and peripheral vessels in chronic heart failure. *Clin Sci* 91: 92-94
100. **Reindl I, Wernecke KD, Opitz C (1998)** Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 136: 778-785
101. **Riegger G (2001)** Herzinsuffizienz. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (eds): *Innere Medizin*, 4. Auflage, Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore: 20.2, 1103-1113
102. **Rector TS, Cohn JN, with the Pimobendan Multicenter Research Group (1992)** Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J* 1024: 1017-1025

103. **Schanzenbächer P, Kochsiek K (2001)** Koronare Herzerkrankung. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (eds): Innere Medizin, 4. Auflage, Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore: 20.3, 1114-1123
104. **Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W (2005)** Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J* 150: 1128-1134
105. **Schiller NB, Sha PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ (1989)** Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358-367
106. **Schrier RW, Abraham WT (1999)** Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341: 577-585
107. **Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Metha R, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJ (2005)** Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart*, doi: 10.1136/hrt.2005.069666
108. **Siegel AJ, Sholar M, Yang J, Dhanak E, Lewandrowski KB (1997)** Elevated serum cardiac markers in asymptomatic marathon runners after competition: is the myocardium stunned? *Cardiology* 88: 487-491
109. **Simon J, Young JL, Gutin B, Blood DK, Case RB (1983)** Lactate accumulation relative to the anaerobic and respiratory compensation thresholds. *J Appl Physiol* 54: 13-17
110. **Simonton CA, Higginbotham MB, Cobb FR (1988)** The ventilatory threshold: quantitative analysis of reproducibility and relation of arterial lactate concentration in normal subjects and in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 62: 100-107
111. **Statistisches Bundesamt Deutschland: Böhm K, Cordes M, Forster T, Krah K (2004)** Gesundheit-Krankheitskosten 2002. Pressemitteilung Statistisches Bundesamt Deutschland: 9-23
112. **Stegmann H, Kindermann W, Schnabel A (1981)** Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *Int J Sports Med* 2: 160-165
113. **Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos S (1994)** Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 76: 1575-1582
114. **Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR (1988)** Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 78: 506-515

115. **Sullivan MJ, Knight D, Higginbotham MB (1989)** Relation between central and peripheral haemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 80: 769-781
116. **Sullivan MJ, Cobb FR (1990)** The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relations to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. *Circulation* 81: II/47-II/58 (a)
117. **Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR (1990)** Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 81: II/518-II/527 (b)
118. **Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J (1985)** Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 55: 1037-1042
119. **Testa M, Ennezat PV, Vikstrom KL, Demopoulos L, Gentilucci M, Loperfido F, Fanelli R, Kitsis RN, Leinwand LA, Le Jemtel TH (2000)** Modulation of vascular endothelial gene expression by physical training in patients with chronic heart failure. *Ital Heart J* 1: 426-430
120. **Ungerer M, Hartmann F, Richardt G (1996)** Das sympatho-adrenerge System bei Herzinsuffizienz. *Dtsch med Wschr* 121: 141-145
121. **Uren NG, Davies SW, Agnew JE (1993)** Reduction of mismatch of global ventilation and perfusion on exercise is related to exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J* 70: 241-246
122. **Van Lente F, McErlean ES, Deluca SA (1999)** Ability of troponin to predict outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes - a case matched study. *J Am Coll Cardiol* 33: 471-478
123. **Walsh JT, Charlesworth A, Andrews R, Hawkins M, Cowley AJ (1997)** Relation of daily activity levels in patients with chronic heart failure to long-term prognosis. *Am J Cardiol* 79: 1364-1369
124. **Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL (1973)** Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 35: 236-243
125. **Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ (1990)** Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 81: II/14-II/30
126. **Wasserman K, Stringer WW, Casaburi R, Koike A, Cooper CB (1994)** Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Z Kardiol* 83: III/1-III/12
127. **Weber KT, Janicki JS (1985)** Lactat production during maximal and submaximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 6: 717-724

- 128. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, Dunselmann PHJM, Erdmann RAM, Baselier MRP, Mosterd WL (1999)** Safety and effects of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 20: 872-879
- 129. Willenheimer R, Erhardt L, Cline C, Rydberg E, Israelsson B (1998)** Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity. *Eur Heart J* 19: 774-781
- 130. Winter UJ, Fritsch J, Gitt AK, Pothoff G, Berge PG, Hilger HH (1994)** Methodischer und klinischer Vergleich von vier verschiedenen Ergospirometriesystemen. *Z Kardiol* 83: III/27-III/36 (a)
- 131. Winter UJ, Gitt AK, Fritsch J, Berge PG, Pothoff G, Hilger HH (1994)** Methodische Aspekte der modernen, computerisierten Ergospirometrie (CPX): Rampenprogramm, konstanter Belastungstest und CO₂-Rückatmungsmethode. *Z Kardiol* 83: III/13-III/26 (b)
- 132. Yuyuf S (1992)** Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327: 685-691

Anhang

Likert-Skala

Vergleichen Sie bitte Ihren jetzigen gesundheitlichen Zustand mit demjenigen vor Beginn dieser Studie!

Geht es Ihnen jetzt

viel schlechter [1]

schlechter [2]

gleich gut [3]

besser [4]

viel besser [5]

Publikationen der vorliegenden Studie

Hildebrandt K, Meyer T, Gabriel H, Scharhag J, Walldorf J, Görge G, Kindermann W. (2002) Endurance training does not alter proinflammatory cytokine levels in patients with congestive heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 34: V/13

Meyer T, Görge G, Hildebrandt K, Walldorf J, Kindermann W. (2002) Evaluation of training effects in patients with congestive heart failure by use of heart rate and lactate curves. *Int J Sports Med* 23: V/89

Meyer T, Görge G, Schwaab B, Scharhag J, Kindermann W. (2004) Dosierung und Erfolgsdokumentation von Ausdauertraining bei chronischer Herzinsuffizienz unter Verzicht auf ergometrische Maximalmessungen. *Z Kardiol* 93: III/137

Meyer T, Schwaab B, Görge G, Scharhag J, Herrmann M, Kindermann W. (2004) Can serum NT-proBNP detect changes of functional capacity in patients with chronic heart failure? *Z Kardiol* 93, 540-545

Meyer T, Görge G, Schwaab B, Hildebrandt K, Walldorf J, Schafer C, Kindermann I, Scharhag J, Kindermann W. (2005) An alternative approach for exercise prescription and efficacy testing in patients with chronic heart failure: a randomized controlled training study. *Am Heart J* 149(5): e1-7.

Walldorf J, Meyer T, Hildebrandt K, Görge G, Kindermann W. (2002) Endurance training in patients with congestive heart failure: evaluation of fitness effects without maximal testing. *Med Sci Sports Exerc* 34: V/171

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Tim Meyer für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung während des gesamten Studienablaufs sowie bei der Fertigstellung dieser Dissertationsschrift. Danke für das mir entgegengebrachte Vertrauen und Verständnis.

Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Kindermann, Leiter des Instituts für Sport- und Präventivmedizin Saarbrücken, danke ich für seine Unterstützung bei der Durchführung meiner Dissertationsarbeit. Allen Mitarbeitern des Instituts für Sport- und Präventivmedizin danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung dieser Studie. Außerdem danke ich allen Kollegen des Klinikums Saarbrücken, Abteilung für Kardiologie, und der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg, Innere Medizin III, für die Ermöglichung der Durchführung.

Bei allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich danke Frau Dr. med. Katharina Hildebrandt und der Diplomandin Tanya Bachmann, für die nette und anregende Zusammenarbeit.

Meinen Eltern, meiner Schwester Simone und meiner Freundin Constanze sowie unserem verstorbenen Kater Moritz danke ich für ihre Liebe und Unterstützung.

Lebenslauf

Name	Walldorf
Vorname	Jens
Geburtstag	11.07.1976
Geburtsort	Neuwied
Vater	Dieter Walldorf
Mutter	Bärbel Walldorf, geb. Lewandoski
Schwester	Simone Walldorf
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schule/Studium

1983 – 1987	Grundschule an der Wied
1987 – 1996	Rhein-Wied-Gymnasium
Herbst 1996	Beginn des Medizinstudiums in Homburg/Saar
Herbst 1998	Physikum
Herbst 1999	1. Staatsexamen
Frühjahr 2002	2. Staatsexamen
Frühjahr 2003	3. Staatsexamen
	Abschluss des Medizinstudiums in Homburg/Saar, Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: gut (2,16)

Praktika/Famulaturen

1996-1999	Pflegerische Aushilfe in Abteilungen der Inneren Medizin/Neuwied
Frühjahr 1999	Chirurgische Famulatur in St. Johann/Tirol u. Kitzbühl
Sommer 1999 u. Frühjahr 2000	Internistische Praxisfamulaturen, Dr. med. R. Schuh (Pneumologie, Allergologie) in Homburg/Saar
Sommer 2000	Neurologische Famulatur in Wien
Sommer 2001	Pädiatrische Famulatur in Lienz/Osttirol
2002-2003	Praktisches Jahr (3 x 16 Wo.)
	1. Tertial (15.04.2002-04.08.2002): Chirurgie (Unterassistent im KS Winterthur)
	2. Tertial (19.08.2002-08.12.2002): Arbeitsmedizin (Universität des Saarlandes)
	3. Tertial (09.12.2002-06.03.2003): Innere Medizin (Universität des Saarlandes)

Ärztliche Tätigkeit

01.09.2003 – 30.09.2004	AiP, Innere Abteilung der SHG Klinik Merzig
01.10.2004 – 30.09.2005	Assistenzarzt, Innere Abteilung der SHG Klinik Merzig, CA Prof. Dr. med. P. Schlimmer
Seit 01.01.2006	Assistenzarzt, Innere Abteilung, St. Johannes KH Troisdorf/Sieglar, CA Dr. med. R. Handrup