[1]Edelmann F, [1,2]Pieske B

Diastolische Herzinsuffizienz: Diagnose, Therapie und Stellenwert von körperlichem Training

Diastolic Heart Failure: Diagnosis, Therapy and Impact of Exercise Training

[1]Abteilung für Kardiologie und Pneumologie, Georg-August-Universität Göttingen
[2]Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

ZUSAMMENFASSUNG

Die diastolische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung von hoher sozioökonomischer Relevanz. Derzeit findet man, mit steigender Tendenz, bei nahezu der Hälfte aller Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz eine isolierte Störung der diastolischen Funktion. Da sowohl Morbidität als auch Mortalität dieser Patienten deutlich erhöht sind, besteht ein dringender Bedarf an therapeutischen Strategien. Bisherige medikamentöse Therapiestudien waren jedoch bezüglich relevanter Endpunkte nicht oder nur sehr begrenzt erfolgreich. Körperliches Training, als mögliches therapeutisches Konzept, kann das Auftreten einer diastolischen Funktionsstörung im Alter verhindern. Obwohl Untersuchungen darauf hinweisen, dass sowohl die Belastbarkeit als auch die Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz verbessert werden können, fehlen bislang randomisierte Studien mit geeigneten Endpunkten. In der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie Ex-DHF-P wird deshalb untersucht, ob strukturiertes körperliches Training die Belastbarkeit, die Lebensqualität und die diastolische Funktion selbst beeinflusst. Außerdem ist derzeit noch offen, ob durch körperliches Training die Prognose bei dieser Form der Herzinsuffizienz verbessert werden kann, dies muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Schlüsselwörter: diastolische Herzinsuffizienz, Therapie, körperliches Training

SUMMARY

Heart failure is a major health problem in the community. Nearly half the patients suffering from signs and symptoms of heart failure have preserved systolic function and evidence of diastolic dysfunction. Comparable to systolic heart failure, patients with diastolic heart failure are characterised by high morbidity and mortality. Despite the urgent need of therapeutic strategies no evidence-based therapy is established in this condition. Exercise training, as a therapeutic approach, can prevent the age dependent occurrence of diastolic dysfunction. Moreover, there is little published evidence that exercise training may improve clinical outcome in patients with diastolic heart failure, but randomised trials using sufficient endpoints are lacking. Whether exercise training improves exercise capacity, quality of life and diastolic function are objectives of the prospective, randomised, controlled Ex-DHF-P study. The preliminary results are promising, but need to be confirmed in a larger trial which also has to investigate the effects of exercise training on prognosis in patients with diastolic heart failure.

Key words: diastolic heart failure, therapy, exercise training

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Herzinsuffizienz aufgrund einer primären Störung der diastolischen Funktion bei gleichzeitig erhaltener oder nur gering eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion wird als diastolische Herzinsuffizienz (DHF) definiert (1). Je nach Vorselektion leiden über 50% der Patienten mit Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz an einer DHF (2,3,4). Möglicherweise auch im Zusammenhang mit typischen Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes mellitus) nahm der relative Anteil der DHF gegenüber der systolischen Herzinsuffizienz (SHF) in den letzten Jahrzehnten deutlich zu (2). Neben der geschlechtsspezifischen Prävalenz (Frauen sind häufiger betroffen als Männer) weist die DHF eine starke Altersabhängigkeit auf (Abb. 1) (5). So steigt die relative Prävalenz der isolierten DHF unter allen Patienten mit Herzinsuffizienz von ca. 15% bei unter 50-Jährigen auf über 50% bei über 70-Jährigen, womit auch die veränderte Alterstruktur der Bevölkerung eine wichtige Ursache für den beobachteten relativen und absoluten Anstieg der DHF darstellt (6).

Die Prognose von Patienten mit DHF ist erheblich eingeschränkt. Schon im asymtomatischen Stadium führt eine reduzierte diastolische Funktion z.B. in Form einer echokardiograpisch determinierten Relaxationsstörung zu einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Ereignissen, sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Patienten mit bestehendem arteriellem Hypertonus (7). Die Morbidität (Zahl der Krankenhausaufenthalte) ist bei DHF und SHF vergleichbar; die 1-Jahres-Hospitalisierungsrate liegt bei bis zu 50% (8). Erste epidemiologische Studien beschrieben für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eine gegenüber der Normalbevölkerung ca. 2-fach erhöhte Mortalität. Dies entspricht einer jährlichen Mortalitätsrate von 8%. Demgegenüber zeigen neuere Untersuchungen eindrucksvoll, dass die Prognose dieser Patienten der von Patienten mit SHF vergleichbar schlecht ist (1-Jahres Mortalität 22%) und dass das Ausmaß der Mortalität mit dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion korreliert (Abb.1) (2,9).

Verschiedene Risikofaktoren, kardiale und systemische Erkrankungen können zur DHF führen (Tab. 1). Die arterielle Hypertonie ist die häufigste systemische Ursache für das Auftreten einer DHF (10). So findet sich bei Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung in über 80% der Fälle eine Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus (11). Auch im Rahmen eines metabolischen Syndroms finden sich stadienabhängig häufig Störungen der diastolischen Funktion, welche u.a. mit diastolischem Blutdruck und Triglyceridspiegeln

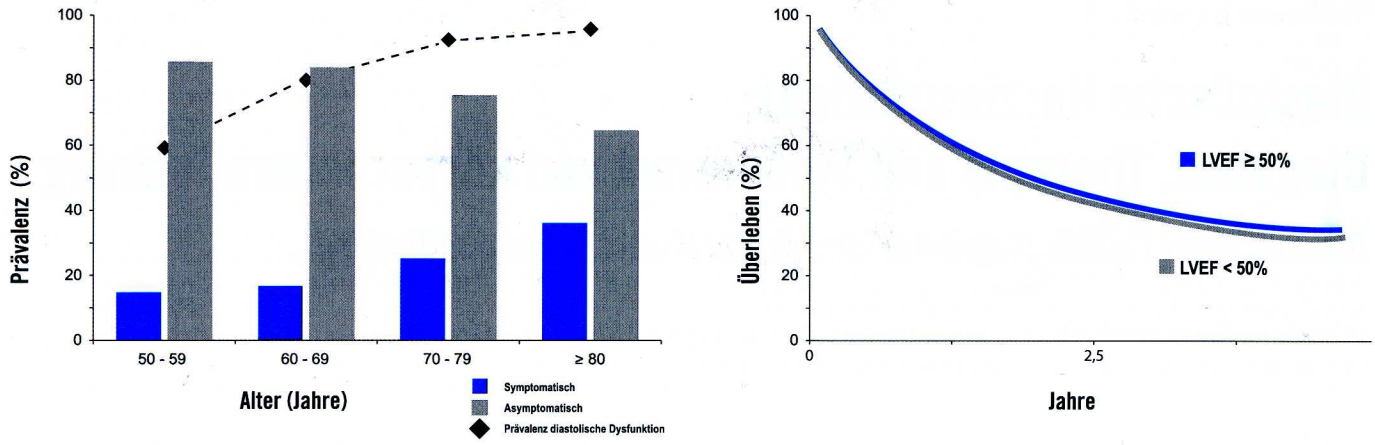

Abbildung 1: Links: Altersabhängigkeit der Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz sowie des Anteils von zugrunde liegender diastolischer Dysfunktion (Daten aus dem Teilprojekt 7 des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz). Rechts: vergleichbar schlechte 5-Jahres-überlebensrate von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch SHF (LVEF < 50%) oder durch DHF (LVEF ≥ 50%) (adaptiert nach 2).

assoziiert sind (12). Zu den kardialen Ursachen werden ischämische Herzerkrankungen und Kardiomypathien (hypertroph, restriktiv, infiltrativ, diabetisch) gezählt. In der Differentialdiagnose müssen extramyokardiale Erkrankungen, wie Perikard- und Herzklappenerkrankungen ausgeschlossen werden.

PATHOPHYSIOLOGIE

Die diastolische Funktion wird durch die aktive Relaxation sowie die passive Kammersteifigkeit determiniert. Bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion kommt es aufgrund von stukurellem und auch funktionellem Remodeling zu einer verzögerten Relaxation und zu einer erhöhten Kammersteifigkeit. Die Folge ist eine Verschiebung der Druck-Volumen-Beziehung nach links und oben: ein nur geringer Anstieg des Volumens bewirkt in Ruhe und besonders unter Belastung einen inadäquaten Anstieg des diastolischen Füllungsdruckes im Ventrikel (Abb.2) (13,14). Grundsätzlich lassen sich myokardiale von extramyokardialen Ursachen für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion unterscheiden. Zu den myokardialen Ursachen zählen Komponenten des funktionellen und strukurellen Remodelings wie z.B Änderungen der zellulären Calcium-Homöostase (Verzögerung des systolischen Ca^{2+}-Abfalls, Erhöhung der diastolischen Ca^{2+}-Konzentration) sowie der Zusammensetzung von Strukurproteinen, welche die Steifheit der Kardiomyozyten erhöhen (Abb.2) (15,16). Zusätzlich können Änderungen der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, z.B. über einen veränderten Kollagenumsatz, zu einer interstitiellen Fibrosierung und damit zur diastolischen Dysfunktion führen. Ursächlich hierfür sind ein Verlust der regulatorischen Kontrolle der Biosynthese und Degradation von Kollagen, welche durch verschiedene Faktoren wie z.B. Vor- und Nachlast oder neurohumorale Aktivierung vermittelt werden. Besonders die chronische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt so zu einer vermehrten Kollageneinlagerung und ist mit einer Verschlechterung der Relaxation und erhöhten Ven-

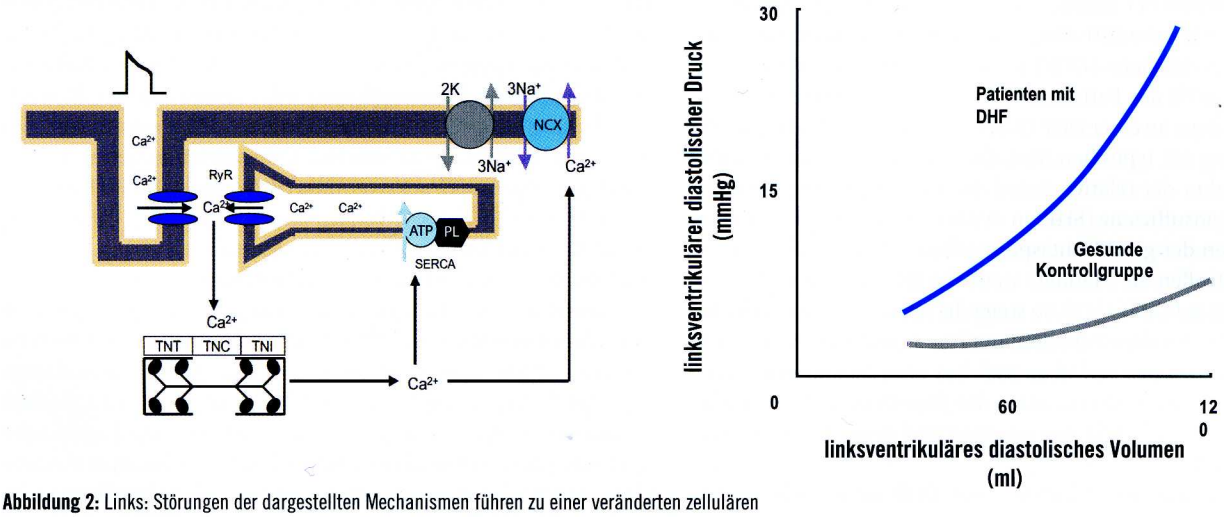

Abbildung 2: Links: Störungen der dargestellten Mechanismen führen zu einer veränderten zellulären Calcium-Homöostase und damit zu einer diastolischen Dysfunktion (adaptiert nach 15). Rechts: inadäquater linksventrikulärer Druckanstieg nach definierter Volumenbelastung bei Patienten mit DHF (adaptiert nach 13).

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung der DHF

1.	Hypertonus
2.	Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom
3.	KHK
4.	Niereninsuffizienz
5.	Schlafapnoesysndrom
6.	Weibliches Geschlecht
7.	Höheres Alter
8.	Adipositas
9.	Körperliche Inaktivität

Tabelle 2: Pathophysiologische Komponenten der DHF

1.	Aktive Relaxation
2.	Ventrikelsteifigkeit (Compliance)
3.	Vorhoffunktion ("atrial kick")
4.	Herzfrequenz (Diastolendauer)
5.	Gefäßwandsteifigkeit, ventrikulo-arterielle Kopplung
6.	Neurohumorale Aktivierung
7.	Systolische Funktion ("milde Dysfunktion")
8.	Physiologische Alterungsprozesse

trikelsteifheit assoziiert. Zusätzlich werden die Effekte des RAAS auf die diastolische Funktion kardial wie auch endothelial über den NO-Stoffwechsel vermittelt, der für die akute Regulation der diastolischen Funktion eine zentrale Rolle spielt. Zusammenfassend können myokardiale und extramyokardiale Mechanismen die diastolische Funktion beeinflussen, wobei die chronische Aktivierung des RAAS eine zentrale Rolle spielt (Tab. 2) (8).

Neben peripheren Faktoren (z. B. eine Insuffizienz der Atemmuskulatur, erhöhte Gefäßsteifheit) ist die diastolische Funktion selbst für das Ausmaß der Belastungseinschränkung bei DHF mitverantwortlich (17, 18). Dass die diastolische Funktion für die Belastbarkeit eine zentrale Rolle spielt, wurde für Gesunde, für Patienten mit metabolischem Syndrom oder hypertropher Kardiomyopathie und interessanterweise auch für die SHF gezeigt (19, 20, 21). Auch in der DHF ist ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck in Ruhe ebenso wie ein pathologischer Druckanstieg unter Belastung bei noch normalen Ruhewerten mit einer signifikanten Einschränkung der Belastbarkeit assoziiert und damit auch eine maßgebliche Ursache für das Auftreten von Dyspnoe (22). Außerdem ist der Einfluss der diastolischen Funktion auf die Belastbarkeit gegenüber dem von Störungen der systolischen Funktion deutlich größer (23). Obwohl die Ursachen der reduzierten Belastbarkeit bei Patienten mit DHF derzeit noch nicht erschöpfend untersucht sind, ist deshalb die diastolische Funktion selbst, neben der symptomatischen Verbesserung, ein wichtiges Therapieziel.

DIAGNOSE

In den vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen aber auch in nahezu allen bisherigen Therapiestudien zur DHF wurden unterschiedliche diagnostische Kriterien gewählt (9, 24). So wurden jeweils unterschiedliche Schemata zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion genutzt oder sogar ganz darauf verzichtet, voneinander abweichende cut-off-level der „erhaltenen" linksventrikulären (LV)-Funktion (40%, 45% oder 50%) determiniert oder eine differente Beurteilung der „Zeichen und Symptome" der Herzinsuffizienz (subjektiv und objektiv) angewendet. Ein einheitlicher Standard zur Diagnosestellung wurde von der „European Study Group on Diastolic Heart Failure" 1998 vorgeschlagen und 2007 überarbeitet (1). Entsprechend diesen Leitlinien müssen für die Diagnose der DHF drei Kriterien erfüllt sein:

1. Vorliegen von Zeichen oder Symptomen der Herzinsuffizienz: Als Zeichen/Symptome werden Belastungsdyspnoe, Jugularvenen- oder pulmonale Stauung, periphere Ödeme, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, 3./4. Herzton gewertet. Außerdem können der 6-Minuten-Gehtest (< 300 m) oder die Spiroergometrie (< 25 ml/kg/min) zur Objektivierung der Belastungseinschränkung eingesetzt werden. Diese letztgenannten Grenzwerte sind allerdings bisher nur für die SHF validiert und sollten daher mit Vorbehalt beurteilt werden.
2. Normale oder nur gering eingeschränkte LV-Funktion: Als normal oder nur gering eingeschränkt wird eine Ejektionsfraktion von > 50% gewertet, gleichzeitig soll der linke Ventrikel nicht dilatiert sein (LVEDVI < 97 ml/m^2).
3. Vorhandensein einer diastolischen Funktionsstörung. Hier kann der Nachweis invasiv oder nicht-invasiv erfolgen. Mit folgenden invasiven Messungen kann das Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung beurteilt werden: linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP), Zeitkonstante des isovolumetrischen linksventrikuären Druckabfalls Tau, linksventrikuläre Steifheitskonstante (Compliance).

Außerdem kann die diastolische Funktionsstörung nicht-invasiv mittels Echokardiographie ggf. auch in Kombination mit natriuretischen Peptiden beurteilt werden. Hierzu können neben E/E´ das E/A-Verhältnis, die Dezelerationszeit der E-Welle, die Dauer der A-Welle und des atrialen Refluxes in die Pumonalvene sowie der linksatriale Volumenindex verwendet werden (1, 25). Außerdem spielt das Vorliegen von Vorhofflimmern eine wesentliche Rolle. Zusammenfassend gibt Abb. 3 einen Überblick zur Diagnose der DHF.

THERAPIE

Trotz der hohen Relevanz der DHF ist die Datenlage über Behandlungsstrategien noch völlig unzureichend (10, 13). Aufgrund des Mangels an großen randomisierten und plazebo-kontrollierten Therapiestudien stützen sich aktuelle Leitlinien der europäischen und amerikanischen kardiologischen Gesellschaften vorwiegend auf kleinere klinische Untersuchungen, Erfahrungen aus der Behandlung der SHF und Herleitung aus pathophysiologischen Erwägungen (26, 27). So werden gemäß den Therapiezielen derzeit im Wesentlichen 3 Therapieansätze verfolgt:

1. Behandlung der maßgeblich zugrunde liegenden Ursache der diastolischen Dysfunktion (Koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Schlafapnoe, Diabetes mellitus) und damit Verhinderung der Progression der Erkrankung
2. Behandlung der Zeichen und Symptome der DHF (z. B. Reduktion der venösen Stauung, Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, Frequenzkontrolle und Erhalt des Sinusrhythmus)
3. Behandlung der durch den Krankheitsprozess aktivierten Pathomechanismen (Hypertrophie, neurohumorale Aktivierung, myokardiale Fibrosierung)

Bei der kausalen Behandlung der Grunderkrankung stehen bei den entsprechenden Patienten eine optimale Blutdruckeinstellung, Gewichtskontrolle, die katheterinterventionelle oder operative Myokardrevaskularisierung sowie medikamentöse Therapie einer KHK im Vordergrund. Diabetiker, besonders bei unzureichender Blutzuckerkontrolle, weisen häufig eine gestörte Relaxation, eine verminderte Compliance, eine Hypertrophie des linken Ventrikels sowie eine erhöhte Gefäßwandsteifigkeit auf (11). Als Folge ent-

wickelt sich hieraus eine diabetische Kardiomyopathie und DHF. Ob die in diesem Zusammenhang bisher identifizierten Pathomechanismen (z.B. „advanced glycation endproducts") und daraus resultierende pharmakologische Therapieansätze Erfolg versprechend sind, müssen klinische Studien klären (28). Unabhängig davon sollte eine sehr gute Einstellung eines vorliegenden Diabetes mellitus eine hohe Priorität haben. Des Weiteren können auch die Behandlung einer infiltrativen oder restriktiven Kardiomyopathie, eine Perikardresektion bei Perikarditis konstriktiva oder eine Klappenersatzoperation bei hämodynamisch relevanten Klappenvitien zur Behandlung einer aufgrund dessen gestörten diastolischen Funktion beitragen. Einige kleinere Studien zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom und diastolischer Dysfunktion auf, der am ehesten über eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks sowie Aktivierung des neurohumoralen Systems, proinflammatorischer Signalkaskaden und eine verminderte Glukosetoleranz zu erklären ist. Obwohl hier größere randomisierte Studien fehlen, scheint eine effektive Therapie des Schlafapnoe-Syndroms die diastolische Ventrikelfunktion bei diesen Patienten zu verbessern (29).

Neben einer Restriktion der Salzzufuhr (2-4mg/d) und Flüssigkeitsaufnahme (<2l/d) kann zur symptomatischen Verbesserung (pulmonale Stauung, Ödeme) der Einsatz von Diuretika wie z.B. Thiazid- oder Schleifendiuretika erwogen werden. Da die Langzeiteffekte einer solchen Therapie auf den Krankheitsverlauf noch unklar sind und über eine zu starke Vorlastsenkung auch das Schlagvolumen abnehmen kann, sollte der Einsatz von Diuretika symptomorientiert und sparsam erfolgen.

Ein weiterer Schwerpunkt der Therapie liegt im Erhalt des Sinusrhythmus, da gerade bei verminderter Compliance des Ventrikels die spätdiastolische atriale Kontraktion erheblich zur Ventrikelfüllung beiträgt. Um außerdem ausreichend Zeit für die diastolische Ventrikelfüllung zu gewährleisten, sollte ein normofrequenter Sinusrhythmus angestrebt werden. Bei der Notwendigkeit der medikamentösen Frequenzsenkung steht die Therapie mit Betablockern oder überwiegend myokardial wirksamen Calciumantagonisten im Vordergrund.

Ein wichtiger Zusammenhang besteht zwischen der sich auf der Basis einer arteriellen Hypertonie entwickelnden linksventrikuären Hypertrophie und dem Auftreten einer diastolischen Dysfunktion. Außerdem ist, wie epidemiologische Studien zeigen, bei Bestehen einer linksventrikuären Hypertrophie die Rate an kardiovaskulären Ereignissen deutlich erhöht (30). Daraus folgt, dass auch bei Patienten mit DHF die Verhinderung des Auftretens einer Hypertrophie bzw. die Hypertrophieregression ein wichtiges Therapieziel ist. Da die Entwicklung einer Hypertrophie wesentlich über die Aktivierung des RAAS vermittelt wird, ist eine Blockade des RAAS mittels ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten bei vergleichbarer Blutdrucksenkung deutlich effektiver als die Therapie mit Betablockern (31). So war z.B. in der LIFE-Studie, in welcher Patienten mit arterieller Hypertrophie und Hypertrophie untersucht wurden, der Betablocker Atenolol dem AT1-Blocker Losartan bezüglich der Reduktion klinischer Endpunkte und der Hypertrophiereduktion unterlegen (32). AT1-Blocker zeigten außerdem positive Effekte auf die körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion (33). Weiterhin konnte bei Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz und erhaltener LV-Funktion für Candesartan in der CHARM-Preserved-Studie eine Reduktion der Hospitalisierungsrate, nicht aber der Mortalität, aufgezeigt werden (24). Das hier untersuchte Patientenkollektiv ist allerdings aufgrund eingeschränkter Charakterisierung (LVEF-cut-off-level 40%, kein Nachweis einer diastolischen Dysfunktion etc.) nur eingeschränkt repräsentativ. Ob bei Patienten mit DHF über eine verbesserte Blutdruckeinstellung und Hypertrophieregression durch AT1-Blocker Morbidität und Mortalität tatsächlich positiv beeinflusst werden, wird in derzeit laufenden Studien mit gut charakterisierten Patientenkollektiven untersucht (I-Preserve-Studie, DDD-Studie).

Der Stellenwert der Therapie mit ACE-Hemmern als Vor- und Nachlastsenker ist bei Patienten mit DHF trotz der sehr guten Studienlage zur SHF und zur arteriellen Hypertonie unzureichend geklärt. Potenziell können sie aufgrund ihrer Eigenschaft als NO-Donatoren und aufgrund der in der arteriellen Hypertonie gezeigten Fähigkeit zur Hypertrophieregression die Ventrikelsteifigkeit vermindern. Außerdem entwickelte sich bei mit ACE-Hemmer behandelten Hypertonikern weniger häufig eine Herzinsuffizienz (HOPE-Studie, EUROPA-Studie). Eine retrospektive Analyse von aufgrund

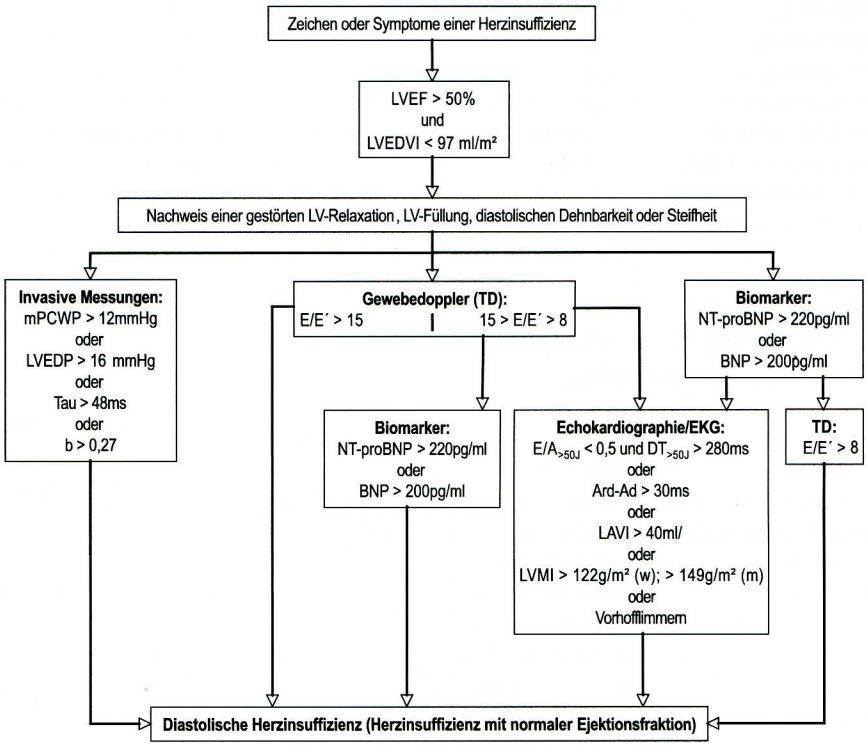

Abbildung 3: Diagnose der DHF: Schema der "Working Group on Diastolic Heart Failure" der "European Society of Cardiology" (adaptiert nach 1).

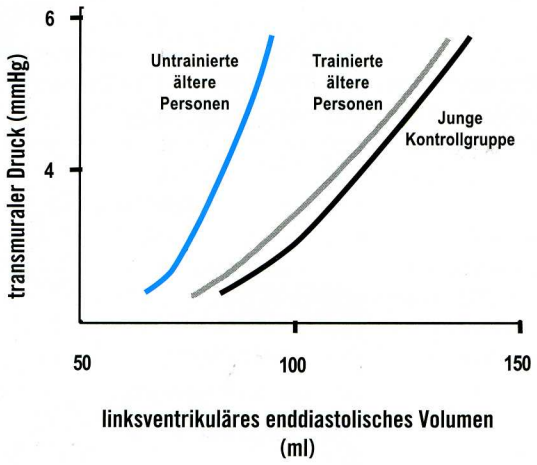

Abbildung 4: Bei älteren Hochleistungssportlern findet sich keine „altersentsprechende" Verschlechterung der diastolischen Funktion. Deren diastolische Funktion entspricht sogar der von jungen Kontrollen (adaptiert nach 45).

einer Herzinsuffizienz hospitalisierten Patienten (LVEF ≥ 50 %), die eine Verbesserung der 1-Jahres-Prognose für diejenigen Patienten aufzeigte, welche mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern behandelt wurden, weist zudem auf einen möglichen prognostischen Wert von diesen Substanzen hin (34). Allerdings konnte die mit erheblichen methodischen Mängeln behaftete PEP-CHF-Studie keinen eindeutigen Prognosevorteil der ACE-Hemmerbehandlung mit Perindopril bei DHF aufzeigen (6).

Betablocker bewirken aufgrund der Frequenzverlangsamung und der daraus folgenden Verlängerung der Diastole eine Verbesserung der echokardiographisch messbaren diastolischen Funktion. Dies wurde z.B. für Carvedilol an kleineren Kollektiven gezeigt (35). Ob die Prognose und Belastbarkeit ebenfalls gebessert werden können, wird derzeit in der ELANDD-Studie für Nebivolol untersucht. Allerdings wird bei vergleichbarer Blutdruckreduktion unter Betablockertherapie eine gegenüber ACE-Hemmern und AT1-Blockern signifikant geringere Hypertrophieregression beobachtet (31). Die Zunahme der nach zentral reflektierten Druckwelle unter Betablockertherapie könnte hierfür eine Ursache sein (CAFE-Substudie) (36). Daraus folgt, dass der Einsatz von Betablockern in der DHF (außer zur Frequenzkontrolle) derzeit eher zurückhaltend empfohlen wird und dass bei notwendiger Verabreichung, z.B. bei Vorliegen einer KHK, eine Kombination mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Blocker sinnvoll erscheint. Möglicherweise kann der Sinusknoteninhibitor Ivabradin (If-Kanalblocker) auch in der Herzfrequenzkontrolle bei DHF von Nutzen sein. Bislang liegen aber keine Studien diesbezüglich vor.

Calciumantagonisten wie Diltiazem, Nifidepin, Verapamil, welche aufgrund ihres negativ inotropen Potentials in der SHF keine Indikation haben, zeigten in kleineren Studien zur hypertrophen Kardiomypathie bzw. DHF positive Effekte auf Belastbarkeit und Parameter der diastolischen Funktion (37). Ob diese Beobachtungen über die Effekte einer reinen Blutdrucksenkung hinaus auch nach längerer Behandlungszeit zu finden sind, ob eine Hypertrophieregression oder ein „reverse remodeling" bewirkt werden kann, und ob Calciumantagonisten die Prognose betroffener Patienten bessern, ist offen.

Obwohl Digitalis bei der Behandlung der SHF einen symptomatischen Stellenwert haben kann, ist der Einsatz in der DHF umstritten. Trotz der klinischen Stabilisierung von Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz und einer LVEF > 40 % (DIG-Studie) konnte eine Beeinflussung der Prognose nicht aufgezeigt werden. Allerdings vermittelt Digitalis über eine zelluläre Calciumakkumulation durch Hemmung der sarkolemmalen Na+/K+-ATPase besonders bei höheren Schlagfrequenzen eine Verschlechterung der diastolischen Funktion. Daher sollte Digitalis bei Patienten mit DHF allenfalls sehr zurückhaltend und unterstützend zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmmern eingesetzt werden.

Derzeit laufen mehrere prospektive, randomisierte Therapiestudien zur DHF. Besonders Erfolg versprechend erscheinen Studien mit Aldosteronrezeptorblockern wie Spironolacton Aldo-DHF, TOP-CAT), da Aldosteron in der Pathogenese der DHF eine wesentliche Rolle spielt und z.B. eine enge Korrelation zwischen Aldosteron-Plasmaspiegeln und dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie besteht. So wurden unter Aldosteron-Blockade eine Hypertrophieregression (4E-Studie), positive Effekte auf den Kollagenumsatz und eine Verbesserung der Mortalität (RALES) zumindest für die SHF aufgezeigt (38). Ein weiterer interessanter medikamentöser Ansatz ist der Einsatz von Statinen. So konnte für ein kleineres Patientenkollektiv, allerdings in offenem und nicht randomisiertem Design, gezeigt werden, dass unter Statintherapie eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit DHF erzielt werden kann und dass dieser Effekt einer Therapie mit Betablockern, ACE-Hemmern oder AT1-Blockern überlegen ist. Auch diese Ergebnisse müssen jedoch durch weitere Untersuchungen in geeignetem Design bestätigt werden. Einen Überblick über Therapieansätze in der DHF findet sich zusammenfassend in Tab. 3.

Kraft/ Wiederholung		60% 1RM 1x15Whg.	60% 1RM 2x15Whg.
Ausdauer/ Zeit	50-60% peak VO_2 10-20min	60-70% peak VO_2 20-35min	65-70% peak VO_2 30-35min
Häufigkeit	2x/ Woche	3x/ Woche	3x/ Woche
	Woche 1 – 4	Woche 5 - 8	Woche 9 - 12

Abbildung 5: Trainingsprotokoll für Patienten der Studie Ex-DHF-P. Anhand der aktuellen Spiroergometrie und des Maximalkrafttests (nach 4 Wochen) wurde individuell für jeden Patienten ein Trainingsplan erstellt und mittels Trainingstagebuch überwacht.

KÖRPERLICHES TRAINING

Das Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz ist durch Belastungsintoleranz sowie durch das Auftreten von Dyspnoe und frühzeitiger peripherer Erschöpfung charakterisiert. Bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion und Zeichen der DHF findet sich wie auch bei der SHF eine gegenüber gesunden Kontrollen und asymptomatischen Patienten mit diastolischer Dysfunktion eingeschränkte submaximale und maximale Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest, peakVO_2), eine verminderte Atemeffizienz (VE/VCO_2-slope) sowie ein vermehrtes subjektives Belastungsempfinden (NYHA, Borg/VE) (18,39). Selbst wenn diese Effekte alterskorrigiert werden, bleibt diese Beobachtung bestehen, damit stellt der physiologische Alterungsprozess für die Ausprägung der Symptomatik allenfalls einen Teilaspekt dar (40). Bei Patienten mit SHF sind die Effekte von körperlichem Training im Gegensatz zur DHF gut untersucht. So bewirkt Training bei diesen Patienten neben einer Steigerung der aeroben Kapazität und der Lebensqualität auch eine Reduktion der Hospitalisierungsrate und der Mortalität (41). Faktoren, die für diese Effekte verantwortlich gemacht werden, sind einerseits ein Anstieg des Schlagvolumens, eine Verminderung der linksventrikuären Volumina und der neurohumoralen Aktivierung sowie andererseits eine Verbesserung der Endothelfunktion, der oxidativen Kapazität und der anaeroben Glykolyse der Skelettmuskulatur (42,43,44).

Einen ersten Hinweis darauf, dass sportliche Aktivität einer diastolischen Dysfunktion im Alter entgegenwirken kann, erbrachte eine kürzlich publizierte von Arbeit Arbab-Zadeh et al. (45) (Abb. 4). Hier wurde die Ventrikelcompliance bei gesunden jungen Menschen, bei gesunden alten, aber unsportlichen sowie bei gesunden alten Hochleistungssportlern (Marathonläufer) untersucht. Es zeigte sich, dass die typische Verschlechterung der diastolischen Funktion im Alter durch Sport verhindert wurde, also vollständig normal blieb. Dies deutet darauf hin, dass unter Umständen der Lebensstil einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die Verschlechterung der diastolischen Funktion hat als „physiologische Alterungsprozesse". Trotz dieser Daten und den positiven Ergebnissen von Training bei SHF liegen kaum Untersuchungen zum Einfluss von Training bei DHF vor.

Gary et al. untersuchten die Effekte eines 12-wöchigen, zuhause durchgeführten, aeroben Trainingprogramms (Walking bei niedriger – moderater Intensität, 3x/Woche) bei 32 älteren Patientinnen mit DHF (46). In der Interventionsgruppe konnte nach 3 Monaten eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und eine Verbesserung von Aspekten der Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe aufgezeigt werden. In der Interventionsgruppe wurde jedoch gleichzeitig ein Schulungsprogramm zum Herzinsuffizienzmanagement und zur Selbstbeobachtung durchgeführt, wodurch die Effekte des Trainings bei der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt beurteilt werden konnten. Außerdem wurde zur Beurteilung der Belastbarkeit mit dem 6-Minuten-Gehtest ein Test mit hoher Varianz und zumindest umstrittener Aussagekraft bei alleiniger Durchführung verwendet und die vermutete diastolische Funktionsstörung wurde nicht charakterisiert.

Nachfolgend untersuchten Smart et al. die Effekte eines supervidierten, stufenweise aufgebauten, kombinierten Kraft-Ausdauer-Trainings bei Patienten mit Dyspnoe aufgrund diastolischer (n = 26) oder systolischer Funktionsstörung (n = 26) (47). In beiden Gruppen zeigte sich nach 16 Wochen (3x Training/Woche) eine deutliche Verbesserung der maximalen Belastbarkeit (peak VO_2) sowie von Aspekten der Lebensqualität. Eine Beeinflussung der diastolischen Funktion konnte jedoch nicht aufgezeigt werden. Die sehr hohe Abbruchrate in der Studie (31%) ist hierfür eine mögliche Erklärung. Außerdem limitiert das Fehlen einer Kontrollgruppe die Aussagekraft.

Tabelle 3: Therapieprinzipien bei DHF

1.	Therapie der Grundkrankheit
	- Blutdruckeinstellung
	- optimale Diabetestherapie
	- Ischämie beseitigen
	- Verminderung von pathologischem Remodeling
	- Hypertrophieregression
2.	Sinusrhythmuskontrolle
3.	Herzfrequenzkontrolle
4.	Spezifische Therapieansätze
	- Diuretika (symptomatisch)
	- ACE-Hemmer, Beta-Blocker je nach Grunderkrankung
	- Aldosteronrezeptorblocker (z.B. Aldo-DHF)
	- Statine

Um mehr Erkenntnisse über die Effekte eines strukturierten Trainingsprogramms bei Patienten mit DHF zu erhalten, wird derzeit in Deutschland die Studie Ex-DHF-P durchgeführt (Exercise Training in Diastolic Heart Failure- Pilot Study; ISRCTN42524037, www.controlled-trials.com, Abb. 5). Es ist die erste multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, die den Effekt eines 3-monatigen, supervidierten, kombinierten Kraft-Ausdauer-Trainings bei Patienten mit DHF untersucht (n = 60, Randomisierungsverhältnis 2:1). Untersucht werden neben Parametern der maximalen und submaximalen Belastbarkeit und verschiedenen Aspekten der Lebensqualität die echokardiographisch determinierte diastolische Funktion, die neurohumorale Aktivierung, Kollagenstoffwechsel und Inflammation. Ex-DHF-P, deren Ergebnisse im Sommer 2008 vorliegen werden, dient außerdem als Machbarkeitsstudie zu einer geplanten großen Studie, die die Effekte von körperlichem Training auf Morbidität und Mortalität bei DHF untersuchen soll (Ex-DHF).

Die Erkenntnisse aus vorliegenden Untersuchungen zusammenfassend, scheint ein mindestens 3-monatiges Trainingsprogramm die Belastbarkeit und Lebensqualität bei Patienten mit DHF zu verbessern. Über welche Mechanismen diese Effekte vermittelt werden, welche Form des Trainings geeigneter ist und ob die diastolische Funktion selbst durch Training verbessert werden kann, ist derzeit noch offen.

Zusammenfassend stellt die DHF ein erhebliches medizinisches Problem dar, da die Erkrankung durch typische Wohlstands-Risikofaktoren und höheres Alter mit verursacht wird, die Diagnose häufig noch nicht korrekt gestellt wird, und spezifische Therapieansätze fehlen. Allerdings konnte das Krankheitsbild durch ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen, und neue nicht-invasive diagnostische Methoden (Doppler-Echokardiographie, natriuretische Peptide) in den letzten Jahren besser erfasst und verstanden werden. Dies war die Grundlage für derzeit laufende spezifische Therapiestudien, z.B. mit Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten. Erste Hinweise deuten außerdem darauf hin, dass körperliches Training zu einer Verbesserung der Symptomatik, der körperlichen Belastbarkeit und auch der diastolischen Myokardfunktion bei betroffenen Patienten beitragen kann.

DANKSAGUNG

Die Arbeit wurde unterstützt durch das Kompetenznetz Herzinsuffizienz, gefördert vom Deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderkennzeichen 01GI0205) und im Rahmen der Therapiestudie Aldo-DHF des Studienprogramms „Klinische Studien" erstellt.

Angaben zu finanziellen Interessen und Beziehungen, wie Patente, Honorare oder Unterstützung durch Firmen: keine

LITERATUR

1. **PAULUS WJ, TSCHÖPE C, SANDERSON JE, RUSCONI C, FLACHSKAMPF FA, RADEMAKERS FE, MARINO P, SMISETH OA, DE KEULENAER G, LEITE-MOREIRA AF, BORBÉLY A, EDES I, HANDOKO ML, HEYMANS S, PEZZALI N, PIESKE B, DICKSTEIN K, FRASER AG, BRUTSAERT DL:** How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 28 (2007) 2539-2550.
2. **OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM, JACOBSEN SJ, ROGER VL, REDFIELD MM:** Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 355 (2006) 251-259.
3. **HOGG K, SWEDBERG K, MCMURRAY J:** Heart failure with preserved left ventricular systolic function, epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 43 (2004) 317-327.
4. **REDFIELD MM, JACOBSEN SJ, BURNETT JC JR, MAHONEY DW, BAILEY KR, RODEHEFFER RJ:** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 289 (2003) 194-202.
5. **MCMURRAY JJ UND PFEFFER MA:** Heart failure. Lancet 365 (2005) 1877-1889.
6. **CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J, FREEMANTLE N, POLONSKI L, TAYLOR J:** PEP-CHF INVESTIGATORS: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J27 (2006) 2338-2345.
7. **BELLA JN, PALMIERI V, ROMAN MJ, LIU JE, WELTY TK, LEE ET, FABSITZ RR, HOWARD BV, DEVEREUX RB:** Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 105 (2002) 1928-1933.
8. **ZILE MR UND BRUTSAERT DL:** New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation 105 (2002) 1503-1508.
9. **BHATIA RS, TU JV, LEE DS, AUSTIN PC, FANG J, HAOUZI A, GONG Y, LIU PP:** Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 355 (2006) 260-269.
10. **ANGEJA BG UND GROSSMAN W:** Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation 107 (2003) 659-663.
11. **WACHTER R, LÜERS C, KLETA S, GRIEBEL K, HERRMANN-LINGEN C, BINDER L, JANICKE N, WETZEL D, KOCHEN MM, PIESKE B:** Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. Eur J Heart Fail 9 (2007) 469-476.
12. **DE LAS FUENTES L, BROWN AL, MATHEWS SJ, WAGGONER AD, SOTO PF, GROPLER RJ, DÁVILA-ROMÁN VG:** Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. Eur Heart J 28 (2007) 553-559.
13. **ZILE MR, BAICU CF, GAASCH WH:** Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 350 (2004) 1953-1959.
14. **KITZMAN DW, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR, SHEIKH KH, SULLIVAN MJ:** Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. J Am Coll Cardiol 17 (1991) 1065-1072.
15. **HASENFUSS G UND PIESKE B:** Calcium cycling in congestive heart failure. J Mol Cell Cardiol 34 (2002) 951-969.
16. **BORBÉLY A, VAN DER VELDEN J, PAPP Z, BRONZWAER JG, EDES I, STIENEN GJ, PAULUS WJ:** Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation 111 (2005) 774-781.
17. **LAVIETES MH, GERULA CM, FLESS KG, CHERNIACK NS, ARORA RR:** Inspiratory muscle weakness in diastolic dysfunction. Chest 126 (2004) 838-844.
18. **KITZMAN DW, LITTLE WC, BRUBAKER PH, ANDERSON RT, HUNDLEY WG, MARBURGER CT, BROSNIHAN B, MORGAN TM, STEWART KP:** Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. JAMA 288 (2002) 2144-2150.
19. **LIBONATI JR:** Myocardial diastolic function and exercise. Med Sci Sports Exerc 31 (1999) 1741-1747.
20. **SMART N, HALUSKA B, LEANO R, CASE C, MOTTRAM PM, MARWICK TH:** Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. Am Heart J 149 (2005) 152-158.
21. **BRIGUORI C, BETOCCHI S, ROMANO M, MANGANELLI F, ANGELA LOSI M, CIAMPI Q, GOTTILLA R, LOMBARDI R, CONDORELLI M, CHIARIELLO M:** Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. Am J Cardiol 84 (1999) 9-15.
22 **BURGESS MI, JENKINS C, SHARMAN JE, MARWICK TH:** Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. J Am Coll Cardiol 47 (2006)1891-900.
23. **BAICU CF, ZILE MR, AURIGEMMA GP, GAASCH WH:** Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. Circulation 111 (2005) 2306-2312.
24. **YUSUF S, PFEFFER MA, SWEDBERG K, GRANGER CB, HELD P, MCMURRAY JJ, MICHELSON EL, OLOFSSON B, OSTERGREN J; CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES:** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 362 (2003) 777-781.
25. **KIRKPATRICK JN, VANNAN MA, NARULA J, LANG RM:** Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. J Am Coll Cardiol 50 (2007) 381-396.
26. **HUNT SA, AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY: AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE GUIDELINES (WRITING COMMITTEE TO UPDATE THE 2001 GUIDELINES FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF HEART FAILURE):** ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 46 (2005) 1-82.
27. **SWEDBERG K, CLELAND J, DARGIE H, DREXLER H, FOLLATH F, KOMAJDA M, TAVAZZI L, SMISETH OA, GAVAZZI A, HAVERICH A, HOES A, JAARSMA T, KOREWICKI J, LÉVY S, LINDE C, LOPEZ-SENDON JL, NIEMINEN MS, PIÉRARD L, REMME WJ; TASK FORCE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY:** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 26 (2005) 1115-1140.
28. **ZIEMAN SJ, KASS DA:** Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease. Drugs 64 (2004) 459-470.
29. **ARIAS MA, GARCÍA-RÍO F, ALONSO-FERNÁNDEZ A, MEDIANO O, MARTÍNEZ I, VILLAMOR J:** Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. Circulation 112 (2005) 375-383.
30. **VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C, CIUCCI A, GATTOBIGIO R, ZAMPI I, REBOLDI G, PORCELLATI C:** Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 97 (1998) 48-54.

31. **KLINGBEIL AU, SCHNEIDER M, MARTUS P, MESSERLI FH, SCHMIEDER RE:** A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 115 (2003) 41-46.
32. **DEVEREUX RB, DAHLÖF B, GERDTS E, BOMAN K, NIEMINEN MS, PAPADEMETRIOU V, ROKKEDAL J, HARRIS KE, EDELMAN JM, WACHTELL K:** Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation 110 (2004) 1456-1462.
33. **WARNER JG JR, METZGER DC, KITZMAN DW, WESLEY DJ, LITTLE WC:** Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. J Am Coll Cardiol 33 (1999) 1567-1572.
34. **SUETA CA, RUSSO A, SCHENCK A, BROWN DW, SIMPSON RJ:** Effect of angiotensin-converting inhibitor or angiotensin receptor blocker on one-year survival in patients > or = 65 years hospitalized with a left ventricular ejection fraction > or = 50 %. Am J Cardiol 91 (2003) 363-365.
35. **BERGSTRÖM A, ANDERSSON B, EDNER M, NYLANDER E, PERSSON H, DAHLSTRÖM U:** Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). Eur J Heart Fail 6 (2004) 453-461.
36. **WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM, CRUICKSHANK K, STANTON A, COLLIER D, HUGHES AD, THURSTON H, O'ROURKE M; CAFE INVESTIGATORS; ANGLO-SCANDINAVIAN CARDIAC OUTCOMES TRIAL INVESTIGATORS; CAFE STEERING COMMITTEE AND WRITING COMMITTEE:** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 113 (2006) 1213-1225.
37. **SETARO JF, ZARET BL, SCHULMAN DS, BLACK HR, SOUFER R:** Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. Am J Cardiol 66 (1990) 981-986.
38. **ZANNAD F, ALLA F, DOUSSET B, PEREZ A, PITT B:** Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. Circulation 102 (2000) 2700-2706.
39. **WITTE KK, NIKITIN NP, CLELAND JG, CLARK AL:** Excessive breathlessness in patients with diastolic heart failure. Heart 92 (2006) 1425-1429.
40. **CARUANA L, PETRIE MC, DAVIE AP, MCMURRAY JJ:** Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. BMJ 321 (2000) 215-218.
41. **BELARDINELLI R, GEORGIOU D, CIANCI G, PURCARO A:** 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 (1999) 1173-1182.
42. **WISLØFF U, STØYLEN A, LOENNECHEN JP, BRUVOLD M, ROGNMO Ø, HARAM PM, TJØNNA AE, HELGERUD J, SLØRDAHL SA, LEE SJ, VIDEM V, BYE A, SMITH GL, NAJJAR SM, ELLINGSEN Ø, SKJAERPE T:** Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation 115 (2007) 3086-3094.
43. **LINKE A, ADAMS V, SCHULZE PC, ERBS S, GIELEN S, FIEHN E, MÖBIUS-WINKLER S, SCHUBERT A, SCHULER G, HAMBRECHT R:** Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. Circulation 111 (2005) 1763-1770.
44. **CONRAADS VM, BECKERS P, VAES J, MARTIN M, VAN HOOF V, DE MAEYER C, POSSEMIERS N, WUYTS FL, VRINTS CJ:** Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 25 (2004) 1797-1805.
45. **ARBAB-ZADEH A, DIJK E, PRASAD A, FU Q, TORRES P, ZHANG R, THOMAS JD, PALMER D, LEVINE BD:** Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. Circulation 110 (2004) 1799-1805.
46. **GARY RA, SUETA CA, DOUGHERTY M, ROSENBERG B, CHEEK D, PREISSER J, NEELON V, MCMURRAY R:** Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. Heart Lung 33 (2004) 210-218.
47. **SMART N, HALUSKA B, JEFFRIESS L, MARWICK TH:** Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. Am Heart J 153 (2007) 530-536.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Burkert Pieske
Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Kardiologie
Auenbrugger Platz 15
8036 Graz, Österreich
E-Mail: burkert.pieske@meduni-graz.at