

Pottgießer T¹, Bode C¹, Röcker K²

Leistungsbegrenzung und Trainingstherapie bei chronischer Herzinsuffizienz

Limitation of Exercise Capacity and Training in Chronic Heart Failure

¹Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen, Klinik für Kardiologie und Angiologie I, Freiburg

²Hochschule Furtwangen, Fakultät Gesundheit, Sicherheit, Gesellschaft, Furtwangen

ZUSAMMENFASSUNG

In den aktuellen Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften wird für die chronische Herzinsuffizienz, insbesondere bei reduzierter linksventrikulärer Funktion, körperliches Training neben der medikamentösen Therapie und einer eventuellen Aggregatunterstützung empfohlen. Bei diesen Patienten ist die körperliche Leistungsfähigkeit durch verschiedene Ursachen multifaktoriell eingeschränkt. Die Pathophysiologie der Erkrankung schließt primär kardiale, peripher muskuläre und pulmonale Systeme sowie Komponenten der vaskulären Funktion, des neurohumoralen Systems, der Inflammation und der Hämatologie ein, die meist im Zusammenspiel zu einer Belastungsintoleranz führen. Seit über 25 Jahren konnten randomisierte Studien zeigen, dass durch körperliches Training viele der pathophysiologischen Einschränkungen begünstigt oder gar aufgehoben werden können. So ist gut belegt, dass aus körperlichem Training eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit, geringere Symptomausprägung und Verbesserung der Lebensqualität resultieren, ohne den Nachteil eines erhöhten akuten Risikos durch das Training selbst. Auch wenn aus metaanalytischer Sicht eine Verbesserung von Mortalität und Hospitalisierungsrate durch Trainingsinterventionen wahrscheinlich ist, so sind diese nach einer neueren prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie mit über 2300 Patienten jedoch eher moderat ausgeprägt. Ein wesentlicher Grundsatz bei der Trainingstherapie scheint danach die Compliance eines Patienten zu sein. Bei der Gestaltung des Trainingsprogramms rückt dabei zunehmend eine Individualisierung unter Berücksichtigung weiterer Modalitäten wie Intervall- und Krafttraining sowie Training der Atemmuskulatur zusätzlich zu allgemeiner Ausdauerbelastung in den Vordergrund.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Training, Belastungsintoleranz, Leistungsminderung

SUMMARY

Current guidelines of several cardiac associations recommend exercise training for patients with chronic heart failure in addition to the pharmacological and device-based treatment, especially for heart failure with reduced ejection fraction. In these patients, exercise capacity is limited based on multifactorial origin. The pathophysiology includes cardiac, peripheral muscular and pulmonary systems as well as compromised features of the vascular function, neurohumoral regulation, inflammation and hematology, which may all contribute to exercise intolerance. Since more than 25 years, several randomized trials indicate that regular exercise training may attenuate or even abrogate the pathophysiological limitations. There is straightforward evidence that physical training in chronic heart failure leads to an improved exercise capacity, less clinical symptoms and better quality of life without the possible disadvantage of an increased acute risk through the training itself. Even though, based on metaanalytical data, a reduced mortality and hospitalization is probable by exercise interventions, this effect seems less obvious when data of a recent prospective, randomized and controlled trial is analyzed including more than 2300 patients. Based on these and other data, acceptance of and adherence to the training protocol by each patient seems an important basic prerequisite for the efficacy of exercise training. Thus, a more individualized arrangement of several training modalities including newer approaches such as interval, resistance and respiratory muscle training in addition to regular aerobic training seems increasingly important.

Key Words: Chronic heart failure, training, exercise intolerance, decreased exercise capacity

EINLEITUNG

Für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bedeutet die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Dyspnoe und frühzeitiger Ermüdung häufig einen relevanten Einschnitt in die Lebensqualität. Die Belastungsintoleranz ist somit auch das zentrale Kriterium der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), die bereits 1928 für kardiale Erkrankungen veröffentlicht wurde (44). In der heutigen Zeit werden die chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF-REF) und jene mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF-PEF) differenziert (36), die sich führend durch eine diastolische Funktionsstörung auszeichnet. Die Pathomechanismen sind bisher bei der HF-REF besser und umfangreicher verstanden, ebenso weisen Patienten mit HF-REF eine höhere Morbidität und Mortalität auf als solche mit HF-PEF

(26). Trotz des Fortschritts in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz und der auslösenden Ursachen (z.B. Myokardinfarkt, Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie) mit Reduktion von Hospitalisierungsraten und Mortalität (28), bleibt die chronische Herzinsuffizienz mit einer eingeschränkten Überlebenswahrscheinlichkeit vergesellschaftet, die geringer ist als bei manchen malignen Tumorerkrankungen (51). Auch weil die Prävalenz sowohl von HF-REF als auch HF-PEF weiter steigt (45), besteht eine

accepted: March 2014

published online: April 2014

DOI: 10.5960/dzsm.2014.123

Pottgießer T, Bode C, Röcker K: Leistungsbegrenzung und Trainingstherapie bei chronischer Herzinsuffizienz. Dtsch Z Sportmed. 2014; 65: 85-92.

hohe gesundheitspolitische und gesellschaftliche Relevanz. Vor diesem Hintergrund sind die Ursachen der Leistungsbegrenzung bei Herzinsuffizienz und die Intervention durch Trainingstherapie nicht nur für die Kardiologie, sondern auch im Bereich der Sport- und Bewegungsmedizin von ganz besonderer Bedeutung.

In dieser Übersicht sollen im ersten Teil die Ursachen der eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit und deren Beeinflussbarkeit durch Training diskutiert werden. Im zweiten Teil wird auf die aktuellen Aspekte der Trainingstherapie bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz eingegangen, wie sie in Ergänzung zur wichtigen medikamentösen Therapie und der elektrischen Aggregattherapie (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD), kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), ggf. mit Defibrillatorfunktion (CRTD) in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der American Heart Association (AHA) als Klasse-IA-Empfehlung Eingang findet (36,61).

URSACHEN DER LEISTUNGSBEGRENZUNG UND BEEINFLUSSBARKEIT DURCH KÖRPERLICHESTRAINING

Es lassen sich primär kardiale, peripher muskuläre und pulmonale Ursachen sowie Komponenten der vaskulären Funktion, des neurohumoralen Systems, der Inflammation und hämatologische Aspekte unterscheiden, die meist im Zusammenspiel zu einer Belastungsintoleranz und Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit führen.

Kardiale Ursachen

Die Leistungsfähigkeit von Patienten wird häufig anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) abgeschätzt, die wiederum eine hohe prognostische Bedeutung hat (3,38). Interessanterweise besteht jedoch zwischen dem Ausmaß der eingeschränkten linksventrikulären (LV-) Funktion in Ruhe und der VO_{2peak} keine gute Korrelation (16). Auf der anderen Seite scheint bei asynchronem Kontraktionsmuster unter Aggregattherapie (CRT) in Kombination mit körperlichem Training eine Verbesserung der LV-Funktion und der Leistungsfähigkeit möglich zu sein (41), was auf kardiale Ursachen der vorbestehenden Leistungseinschränkung hindeutet.

In Abhängigkeit der auslösenden Ursache der HF-REF dürften weitere zentrale kardiale Mechanismen von Bedeutung sein. Beispielweise kann eine durch die Gefügedilatation des linken Ventrikels bedingte höhergradige Mitralklappeninsuffizienz zu einer Belastungsintoleranz führen, insbesondere bei zunehmend verminderter LV-Funktion. Außerdem kommt es aufgrund der eingeschränkten Kontraktilität zu erhöhten endsystolischen und enddiastolischen Volumina, die wiederum durch einen Anstieg der ventrikulären Füllungsdrücke zu einer postkapillären pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikulären Dysfunktion führen können. Obwohl in Ruhe bei HF-REF häufig eine Bedarfstachykardie vorliegt, kann unter körperlicher Belastung sowohl durch ein vermindertes Schlagvolumen als auch durch eine geringere maximale Herzfrequenz das Herzzeitvolumen im Vergleich zu Normalpersonen verringert sein (54). Dies scheint bei submaximaler Belastung durch körperliches Training nicht wesentlich beeinflussbar (6,52), jedoch existieren Daten, die nach einer Trainingstherapie über 6 Monate bei Maximalbelastung eine geringe Verbesserung des Schlagvolumens in Kombination mit einer erhöhten Herzfrequenz belegen (21). Die LV-Funktion scheint auch durch ein längerfristi-

ges körperliches Training über 6 Monate nicht wesentlich verbesserbar zu sein (6,32,52), auch wenn dies gemeinsam mit positiven Veränderungen der linksventrikulären Diameter sowie einer Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes in anderen Untersuchungen gezeigt wurde (21,60).

Der Mechanismus der diastolischen Dysfunktion ist sowohl bei HF-REF als auch besonders bei HF-PEF für die Entstehung von Belastungsdyspnoe und eingeschränkter Leistungsfähigkeit von Bedeutung. Dabei kommt es zu einer Zunahme des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel. Ursachen dafür sind zum einen eine Relaxationsstörung mit Abnahme der aktiven Relaxation des linken Ventrikels, zum anderen eine Compliancestörung, also eine Zunahme der Kammersteifigkeit, die eine passive Füllung des linken Ventrikels bei aktiver Vorhofkontraktion behindert. Nachfolgend kommt es bei der diastolischen Funktionsstörung zu einer Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf. Die verminderte Dehnbarkeit des linken Ventrikels bzw. Zunahme der myokardialen Steifigkeit sind führend durch fibrotische Umbauprozesse mit erhöhter Kollagensynthese bedingt (59). Das Ausmaß der diastolischen Dysfunktion in Ruhe ist insbesondere bei HF-PEF einer der wichtigsten Prädiktoren für die Belastungstoleranz (18). Eine Verbesserung der diastolischen Funktion mit Abnahme der linksventrikulären Steifigkeit und Wandspannung durch Training scheint möglich (32), am ehesten bei verzögerter Relaxation, wenn Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie beobachtet werden (5).

Peripher muskuläre Ursachen

Im Rahmen des unter Belastung reduzierten Herzzeitvolumens kommt es zu einer peripheren Minderperfusion, insbesondere der Beinmuskulatur, woraus eine verringerte aerobe ATP-Resynthese und dynamische Leistungsfähigkeit resultiert (54). Auf Ebene des muskulären Stoffwechsels wurde außerdem eine wohl adaptive Verminderung der oxidativen Enzyme festgestellt (11). Die Rolle der Kapillardichte bleibt nicht vollständig geklärt. Wird diese in Relation zu einer Muskelfaser gesehen, ist eine Reduktion der Kapillardichte von verschiedenen Autoren festgestellt worden (11,12). Diese Veränderungen sind vermutlich nicht alleine durch eine allgemeine Dekonditionierung und fehlende Aktivität bedingt, sondern zusätzlich durch weitere für die Herzinsuffizienz spezifische Faktoren (37). Ferner scheint für die Entwicklung der Leistungseinschränkung eine Kraftminderung beruhend auf einem allmählichen Verlust der Muskelmasse beispielsweise des M. quadriceps femoris von Bedeutung. So besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Muskelquerschnitt und VO_{2peak} (23). Neben dem Verlust an Skelettmuskelmasse, insbesondere von Typ-IIa- und Typ-IIb-Fasern, kommt es zu einer relativen Faserumverteilung von langsamen, oxidativen Typ-I-Fasern hin zu schnellen, glykolytischen Typ-IIb-Fasern (33,47). Diese Veränderungen gehen zusätzlich mit einer Reduktion der Mitochondriendichte und -funktion einher (11). Basierend auf den umfangreichen Einschränkungen der Skelettmuskelfunktion werden diese von manchen Autoren als Hauptfaktor der Leistungseinschränkung betrachtet (8,37). Viele der beschriebenen Pathomechanismen sind durch regelmäßiges körperliches Training reversibel. Exemplarisch zeigte sich in Muskelbiopsien eine Umkehr des beschriebenen Muskelfasertypmusters zurück zu Typ-I-Fasern (20). Durch ein jeweils achtwöchiges ausdauerbasiertes Training konnte ferner gezeigt werden, dass es zu einer Verbesserung der Muskelstoffwechselfunktion mit Erhöhung der Mitochondriendichte sowie

besserer oxidativer Kapazität auch bei Herzinsuffizienz kommt (1,6,22). Neuere Daten belegen, dass es auch durch ein alleiniges Krafttraining oder besonders in Kombination mit Ausdauertraining zu einer Verbesserung der Kraft sowie verschiedener Ausdauergrößen (z.B. submaximale Dauerleistung, 6-Minuten-Gehtest) kommen kann (4,40).

Pulmonale Ursachen

Auf pulmonaler Ebene besteht bei erhöhtem pulmonalem Totraum aufgrund der herzinsuffizienzbedingten Minderperfusion zwar eine intakte neurohumorale ventilatorische Kontrolle mit Vermeidung eines $p\text{CO}_2$ -Anstiegs. Dies scheint jedoch nur durch eine Erhöhung der Ventilation sowohl in Ruhe als auch bei Belastung möglich zu sein, insbesondere gemessen im Verhältnis zur CO_2 -Abatmung (VE/VCO_2) (53).

Strukturelle Lungenveränderungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz resultieren aus dem erhöhten pulmonalvenösen Druck mit Fibrose sowie pulmonalen Gefäßschädigungen (35). Funktional wird eine Abnahme der Zwerchfellkraft (35) ebenso wie eine frühe ventilatorische anaerobe Schwelle (48), dagegen jedoch eine aufrechterhaltene Atemreserve (54), eine persistierende gute O_2 -Sättigung unter Belastung sowie eine VO_2 -Plateaubildung vor Belastungsende beschrieben (3).

Zusammenfassend scheinen im Vergleich zu den unterschiedlichen Limitationen bei präkapillär pulmonalen Erkrankungen (z.B. fehlendes VO_2 -Plateau bei Ausbelastung, häufig reduzierte O_2 -Sättigung) diese Veränderungen nicht primär limitierend für die körperliche Leistungsfähigkeit zu sein (3). Es existieren unabhängig davon Hinweise, dass die erhöhte Ventilation nach einer achtwöchigen Trainingsintervention reversibel ist (9).

Vaskuläre Funktion

Unter Arbeit stehende Muskulatur verlangt eine ausreichende Blutversorgung, die nicht nur durch das Herzzeitvolumen eingeschränkt sein kann, sondern auch durch eine Endotheldysfunktion. Stickstoffmonoxid (NO) ist der bedeutsame Mediator für die adaptierte Vasodilatation unter körperlicher Belastung und wird durch einen komplexen endothelialen Mechanismus unter Einbeziehung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) bereitgestellt, der bei Herzinsuffizienz gestört ist (27). Durch oxidativen Stress und Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) wird NO mit der Folge einer lokalen Vasokonstriktion aktiviert (58). Die vaskuläre Funktion ist durch eine Aktivierung der neurohumoralen Systeme wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und den Sympathikus zusätzlich beeinflusst. Pathophysiologisch kommt es dadurch bei Herzinsuffizienz zu einer peripheren Vasokonstriktion mit chronischer Minderperfusion der Muskulatur. Durch körperliches Training kann diese endotheliale Dysfunktion entscheidend gebessert werden (19). Es scheint zwar bei herzinsuffizienten Patienten durch Training nicht primär zu einer erhöhten eNOS-Aktivität zu kommen, jedoch zu einer verminderten Aktivität eines eNOS-Inhibitors (NG-monomethyl-L-arginin, L-NMMA) (19) sowie zu einer deutlich höheren Expression antioxidativer Enzyme (14), was wiederum zu einer stärkeren, NO-vermittelten Vasodilatation führt. In einer Studie mit kleinen Fallzahlen konnte zudem infolge des Trainings eine Reduktion des Sympathikus-Tonus in Ruhe gezeigt werden (46). Ebenso wurde anhand von Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität ein höherer Vagustonus nach einer dreimonatigen Trainingsintervention gezeigt (9,30).

Inflammation

Schon seit längerer Zeit wird eine Erhöhung inflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-6 mit der Belastungsintoleranz bei chronischer Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht (57). Nach einer sechsmonatigen Trainingsintervention konnte beispielsweise eine Reduktion dieser und weiterer Zytokine im Skelettmuskel beobachtet werden. Da diese Zytokine bei dem für die fortschreitende Herzinsuffizienz typischen Muskelkatabolismus eine Rolle spielen dürften, kann diesem durch Training entgegengewirkt werden (17).

Hämatologische Aspekte

Unter der Vorstellung, dass die Ausbildung einer Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz in ca. 20% der Fälle auftritt (15), insbesondere bei gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung, kann postuliert werden, dass der aufgrund einer Anämie eingeschränkte O_2 -Transport zu einer Verstärkung der bestehenden Leistungseinschränkung führt. In diesem Sinne wurde im Rahmen der HF-ACTION-Studie (Heart Failure – A controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) bei anämischen Patienten (nach WHO-Grenzen Hämoglobin bei Frauen < 12 g/dl, bei Männern < 13 g/dl) neben einer Verminderung des VO_2 peak eine Reduktion auch submaximaler Kenngrößen der Belastungsuntersuchung (z.B. erhöhte VE/VCO_2 Steigung, geringere ventilatorische Schwelle) gefunden (10). Daten zur Beeinflussbarkeit der Hb-Konzentration durch körperliches Training bei HF-ACTION fehlen bisher allerdings. Auch wenn 2003 eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Herzinsuffizienz nach Gabe von Erythropoietin beschrieben wurde (34), konnte erst kürzlich in einer großen randomisierten, doppelt-verblindeten Studie an 2278 herzinsuffizienten Patienten gezeigt werden, dass durch Gabe von Darbepoietin alpha die Hb-Konzentration zwar normalisiert werden kann, jedoch nur unter einer signifikant erhöhten Rate thromboembolischer Ereignisse bei insgesamt unveränderter Mortalität (55). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die verminderte Hb-Konzentration weniger einer klassischen Anämie als chronischer Erkrankung, sondern vielmehr einer Hämodilution geschuldet ist, wie dies im Jahr 2008 beschrieben wurde (2). In diesem Falle würde die absolute Hämoglobinmasse durch erythropoiesestimulierende Substanzen unnatürlich erhöht werden, so dass derzeit die Gabe dieser Substanzen nicht indiziert scheint. Auf dem Feld der Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz bedarf es unter Berücksichtigung des Plasmavolumens, insbesondere vor dem Hintergrund der Effekte körperlicher Aktivität, weiterer Forschung.

BEDEUTUNG DER TRAININGSTHERAPIE UND PRAKTISCHE EMPFEHLUNG

Von den oben beschriebenen Mechanismen dürfte vermutlich kein einzelner für die Entwicklung der Belastungsintoleranz als führend angesehen werden, da es sich um ein multifaktorielles Interaktionsmuster handelt. Ebenso zeigt sich, dass viele der Pathomechanismen vollständig oder zumindest teilweise reversibel sind. Die Zusammenhänge der eingeschränkten Leistungsfähigkeit bei LV-Dysfunktion sowie die Beeinflussbarkeit durch körperliche Aktivität sind in Abbildung 1 gezeigt.

Dabei ist es auch von den zugrunde liegenden Ursachen der Leistungsverbesserung abhängig, ob körperliches Training bei

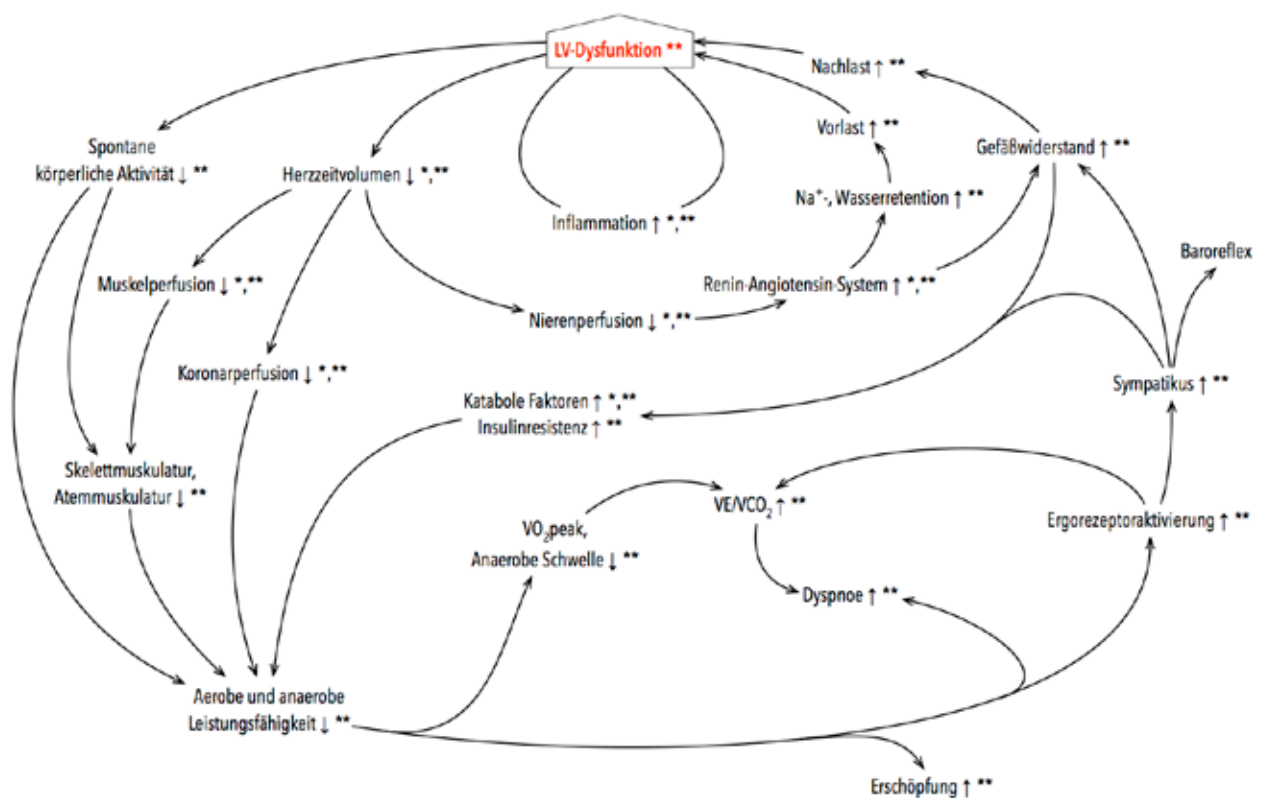


Abbildung 1: Zusammenhänge der eingeschränkten Leistungsfähigkeit bei LV-Dysfunktion sowie die Beeinflussbarkeit durch körperliche Aktivität. *) angemessen dosierte körperliche Aktivität wirkt sich potenziell akut günstig aus. **) angemessen dosierte chronische körperliche Aktivität wirkt sich potenziell mittel- und langfristig günstig aus.

chronischer Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Endpunkte Mortalität bzw. Hospitalisierung führt oder „nur“ mit einer verbesserten Lebensqualität und Verringerung unerwünschter Krankheitssymptome einhergeht.

Diese Frage konnte anhand der Daten von zwei Meta-Analysen seit 2004 bewertet werden. Dabei zeigten Piepoli et al. an insgesamt 801 Patienten aus 9 Studien, dass ein mindestens achtwöchiges Ausdauertraining (Intensität meist zwischen 50-80% VO_{2peak}) mit durchschnittlich 3 Trainingstagen pro Woche zu einer signifikanten Reduktion sowohl der Mortalität als auch der Hospitalisierungsrate führt (43).

Etwas später demonstrierten van Tol et al. an Daten von insgesamt 1486 herzinsuffizienten Patienten aus 35 randomisierten, kontrollierten Studien, dass zusätzlich zu Verbesserungen physiologischer Messgrößen sowohl eine bessere Leistungsfähigkeit gemessen am 6-Minuten-Gehtest als auch eine bessere Lebensqualität erreicht werden können (56). Dabei wurden auch Studien eingeschlossen, die neben aeroben Aktivitäten zusätzlich Intervalltraining in Kombination oder ausschließlich Krafttraining als Trainingsmittel beinhalten.

Schließlich stehen seit 2009 Daten der multizentrischen, prospektiven, randomisierten und kontrollierten HF-ACTION-Studie von 2331 Patienten mit einer $EF < 35\%$ und bereits bestmöglicher medikamentöser Therapie und Aggregatversorgung zur Verfügung, bei der sich, zunächst ernüchternd, keine signifikante Abnahme der Mortalität und der Hospitalisierungsraten nach einem 30-monatigem Beobachtungszeitraum zeigte (39). In dieser Studie haben die Patienten die ersten drei Monate unter Anleitung trainiert, im

Anschluss selbstständig zu Hause fünf Mal pro Woche für je 40 Minuten. Erst nach Adjustierung der Daten für zuvor festgelegte Prädiktoren der Mortalität (z.B. LV-Funktion, Anamnese und Vorhofflimmern) zeigte sich der kombinierte primäre Endpunkt (Tod und Hospitalisierung) als signifikant verbesserte (39). Ferner fanden sich hier nach drei Monaten moderate Verbesserungen im 6-Minuten-Gehtest und der VO_{2peak} , die auch nach 12 Monaten noch nachweisbar waren (39). Immerhin konnte anhand der Fallzahl die Frage beantwortet werden, ob körperliches Training bei kardial erkrankten Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion sicher durchgeführt werden kann. Hier zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Nebenwirkungen (z.B. Myokardinfarkt, schwere Arrhythmien) oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (z.B. ICD-Auslösung oder Tod nach Belastungsende) (39). Als Gründe für die im Vergleich zu vorherigen Daten geringen Effekte der Studie auf die Mortalität und Hospitalisierung können diskutiert werden, dass nur etwa 30% der Interventionsgruppe die vorgegebene körperliche Aktivität erreichten und gleichzeitig auch Probanden der Kontrollgruppe ein Training aufnahmen. Der Zusammenhang zwischen Zunahme des Trainingsumfangs (bis zu 3-7 MET Stunden/Woche) und Verringerung von Mortalität und Hospitalisierung konnte passenderweise festgestellt werden (29).

In der letzten Zeit wurden neben dem klassischen Ausdauertraining andere Trainingsformen wie intensives Intervalltraining und Krafttraining als Modalitäten der Therapie bei Herzinsuffizienz untersucht. Dabei konnten von Wisløff et al. an einer kleinen Gruppe von 27 Patienten mit einer EF von 29% zeigen, dass In-

	Junge (<65 Jahre)		Ältere (≥65 Jahre)	
	aktiv	bewegungsarm	aktiv	bewegungsarm
VO ₂ peak ≤10ml/kg/min oder <300m im 6MGT	CT	CT	CT	CT
	RT	RT	RT	RT
	RST	RST	RST	LIT
	LIT	LIT	LIT	
VO ₂ peak >10 bis ≤18 ml/kg/min oder 300 - 450m im 6MGT	CT	CT	CT	CT
	RT	RT	RT	RT
	RST	RST	RST	
	IT			
VO ₂ peak >18 ml/kg/min oder >450m im 6MGT	CT	CT	CT	CT
	RT*	RT*	RT*	RT*
	RST	RST	RST	RST
	HIT	HIT	HIT	HIT

Tabelle 1: Trainingsverordnung bei chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit, des Alters und des Aktivitätsniveaus. VO₂peak gemessen anhand der Spiroergometrie als Goldstandard-Messgröße der Leistungsfähigkeit, während der 6-Minuten-Gehtest (6MGT) eine gültige Alternative ist, wenn die Spiroergometrie nicht verfügbar ist. CT, kontinuierliches Ausdauertraining; LIT/HIT/IT, gering/hoch-intensives Intervall-Ausdauer Training; RST, Krafttraining; RT, Atemmuskultraining (* falls eine Schwäche der Atemmuskulatur besteht). Aktiver vs. bewegungsarmer Lebensstil basierend auf der Lebenseinstellung, Arbeits- und Freizeitaktivität. Modifiziert nach (42). (Abdruck mit Genehmigung von Oxford University Press, Lizenznummer 3317221417511)

tervalltraining bei 95% der maximalen Herzfrequenz zu größeren positiven Effekten auf die Normalisierung der Endothelfunktion, der VO₂peak, Steigerung der EF und Normalisierung der kardialen Volumina führt (60). Basierend auf der kleinen Fallzahl sollten diese vielfältigen Effekte durch andere Studien noch bestätigt werden. Daten einer aktuellen Metaanalyse lassen auf eine bessere Wirksamkeit von Intervalltraining bezogen auf die Verbesserung der VO₂peak schließen, dagegen zeigte sich kein eindeutiger Effekt auf die Entwicklung der EF (25). Von den Autoren wird auf die Bedeutung einer Belastungsuntersuchung vor Aufnahme des Trainings aus Sicherheitsgründen hingewiesen (25). Krafttraining wird als eine weitere mögliche Trainingsform bewertet und scheint sich nicht negativ auf linksventrikuläre Volumina auszuwirken (31). In einer systematischen Übersicht von Spruit et al. wird aufgrund der Datenlage dennoch keine allgemeine Empfehlung für moderat bis hoch intensives Krafttraining ausgesprochen, auch wenn schädigende Effekte nicht festgestellt werden konnten (50).

Ein weiterer interessanter Ansatz besteht in einem inspiratorischen Atemmuskultraining, nachdem in einer aktuellen Metaanalyse positive Effekte auf die Leistungsfähigkeit (VO₂peak, 6-Minuten-Gehtest) sowie die Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen werden konnten und dieses besonders bei sehr dekonditionierten Patienten als Beginn der Trainingstherapie eine wichtige Alternative darstellt (49).

Ein wesentlicher Kritikpunkt an den verfügbaren Studien bleibt, dass häufig keine älteren Patienten eingeschlossen wurden, so dass die Aussagekraft insbesondere für die Gruppe der über 65-jährigen Patienten als eingeschränkt betrachtet werden muss.

Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion

Auch für die Gruppe der Patienten mit HF-PEF, auf die hier nur zusammenfassend eingegangen wird, besitzt die Trainingstherapie eine besondere Bedeutung. Neben der diastolischen Funktionsstörung tragen auch hier eine Endotheldysfunktion und die Kombination anderer kardialer Funktionen zur Leistungsminderung bei

(7), auch wenn die pathophysiologischen Ursachen derzeit noch schlechter als bei HF-REF verstanden sind. In einer deutsch-österreichischen multizentrischen Pilot-Studie (Ex-DHF, exercise training in diastolic heart failure) konnte belegt werden, dass es nach drei Monaten eines kombinierten Kraft-Ausdauertrainings zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit (gemessen an VO₂peak), der Lebensqualität, der diastolischen Funktion (gemessen an echokardiographischer Gewebedoppler-Untersuchung) und des linksatrialen Remodellings kommt (13).

Empfehlungen

In den Leitlinien zur Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz wird ein allgemeines Ausdauertraining empfohlen und die genauen Modalitäten nicht genauer definiert. Beispielsweise findet sich im deutschen Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien die Empfehlung als Basistraining z.B. die Fahrradergometrie mit mindestens drei Sitzungen pro Woche über 30 min bei 50–60% der maximalen Herzfrequenz anzuwenden (24).

Zunehmend rückt eine Individualisierung der Trainingstherapie in den Fokus des Interesses, wie sie ausführlich in den Empfehlungen der „Heart Failure Association“ und der „European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation“ beschrieben ist (42). Auf diesen Artikel sei an dieser Stelle für einen Algorithmus verwiesen, der ein individualisiertes Vorgehen unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes beschreibt. Praktisch wird nach Prüfung von absoluten oder relativen Kontraindikationen für Belastungsuntersuchungen oder regelmäßige körperliche Aktivität (z.B. unkontrollierte Arrhythmien, unkontrollierte Hypertonie, akute Myokarditis, Ruheherzfrequenz >100/min, u.a.) eine Spiroergometrie oder ein 6-Minuten-Gehtest (falls Spiroergometrie nicht verfügbar) empfohlen (42).

Die Trainingsmodalitäten sollten in Abhängigkeit der objektiveren Leistungsfähigkeit, des Alters und des Aktivitätsniveaus ausgewählt werden, wie hier in Tabelle 1 gezeigt ist. Neben dem klassischen kontinuierlichen Training sind darin auch verschiede-

ne Intervalltrainingsformen, Krafttraining und Atemmuskeltraining implementiert (42). Bei der Auswahl des individuellen Trainingsprotokolls sollte eine Kombination gefunden werden, die auch persönliche Ziele und Präferenzen berücksichtigt. Grundsätzlich kann das Training alleine oder unter Supervision erfolgen, was insbesondere bei Neuaufnahme eines körperlichen Trainings vorteilhaft erscheint.

Kontinuierliches Ausdauertraining bietet sich bei allen Patienten an. Dabei wird anfangs eine geringe Intensität empfohlen bei beispielsweise 40-50% der VO_2peak bis der Patient diese Leistung für 10-15 Minuten ausführen kann (42). Schrittweise kann dann die Intensität (z.B. auf 50-60 oder 70% der VO_2peak) erhöht werden, danach die Dauer der Belastung (bis zu 30 Minuten) (42).

Hochintensives Intervalltraining (z.B. bei 60-100% der VO_2peak für 10-30 Sekunden) kann unter Supervision auf einem Laufband oder Fahrradergometer durchgeführt werden, sollte aber jenen Patienten vorbehalten bleiben, die eine höhere Leistungsfähigkeit besitzen ($\text{VO}_2\text{peak} > 18 \text{ ml/kg/min}$, siehe Tabelle 1). Anhand einer regelmäßigen Überprüfung des klinischen Zustandes und weiterer Messgrößen, wie Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und dem Auftreten von Symptomen, kann das Training modifiziert werden (42). Weitere konkrete Empfehlungen zum Aufbau und der praktischen Umsetzung der Trainingsmodalitäten finden sich in der oben genannten Veröffentlichung von Piepoli et al. (42).

Die multimodale Trainingstherapie scheint, gegebenenfalls auch teilstationär, unter Einbeziehung weiterer Fachdisziplinen wie der Sportwissenschaft und der Physiotherapie am besten umsetzbar. Wie die Daten von HF-ACTION vermuten lassen (39), ist unabhängig von der Art der körperlichen Belastung, eine möglichst große Compliance des Patienten von zentraler Bedeutung. Gerade im Übergang zu der regelmäßigen freiwilligen Aktivität und Trainingsausübung besteht eine besondere Herausforderung für behandelnde Kollegen.

ZUSAMMENFASSUNG

Auch wenn körperliches Training im Rahmen der Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz trotz der eindeutigen Empfehlung der Leitlinien noch nicht in vielen Institutionen angewendet wird, sind die positiven Effekte sowohl in Hinsicht auf die Reversibilität der Pathomechanismen und die Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität als auch die Verringerung von Mortalität und Hospitalisierung überzeugend. Im Gegensatz zu der unbestrittenen und wichtigen medikamentösen Therapie und der möglichen Aggregatunterstützung (ICD, CRT), wirkt körperliche Aktivität gleichzeitig auf die verschiedenen limitierenden Systeme und bietet so einen potenziell einzigartigen Therapieansatz.

Als besondere Spezifität muss dabei die aktive Durchführungscharakteristik des körperlichen Trainings im Unterschied zu den etablierten Therapieformen berücksichtigt werden. Dies erfordert im besonderen Maße Patientenbegleitung und psychologische Motivationsfaktoren für einen erfolgreichen Einsatz. Die Implementation der Trainingstherapie sollte zukünftig interdisziplinär angestrebt werden. Eine finanzielle Abbildung durch die Kostenträger scheint dabei ebenso vordringlich, wie die Patienten längerfristig und im Sinne einer Lebensstiländerung an das Training zu binden.

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

LITERATUR

- ADAMOPOULOS S, COATS AJ, BRUNOTTE F, ARNOLDA L, MEYER T, THOMPSON CH, DUNN JF, STRATTON J, KEMP GJ, RADDA GK. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1101-1106. doi:10.1016/0735-1097(93)90231-0
- ADLBRECHT C, KOMMATA S, HÜLSMANN M, SZEKERES T, BIEGLMAYER C, STRUNK G, KARANIKAS G, BERGER R, MÖRTL D, KLETTER K, MAURER G, LANG IM, PACHER R. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2343-2350. doi:10.1093/eurheartj/ehn359
- BALADY GJ, ARENA R, SIETSEMA K, MYERS J, COKE L, FLETCHER GF, FORMAN D, FRANKLIN B, GUAZZI M, GULATI M, KETEYIAN SJ, LAVIE CJ, MACKO R, MANCINI D, MILANI RV. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- BECKERS PJ, DENOLLET J, POSSEMIERS NM, WUYTS FL, VINTS CJ, CONRAADSV. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2008;29(15):1858-1866. doi:10.1093/eurheartj/ehn222
- BELARDINELLI R, GEORGIU D, CIANCI G, BERMAN N, GINZTON L, PURCARO A. Exercise Training Improves Left Ventricular Diastolic Filling in Patients With Dilated Cardiomyopathy Clinical and Prognostic Implications. *Circulation*. 1995;91(11):2775-2784. doi:10.1161/01.CIR.91.11.2775
- BELARDINELLI R, GEORGIU D, SCOCCO V, BARSTOW TJ, PURCARO A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(4):975-982. doi:10.1016/0735-1097(95)00267-1
- BORLAUG BA, OLSON TP, LAM CSP, FLOOD KS, LERMAN A, JOHNSON BD, REDFIELD MM. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845-854. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.077
- CLARK AL, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1092-1102. doi:10.1016/S0735-1097(96)00323-3
- COATS AJ, ADAMOPOULOS S, RADAELLI A, MCCANCE A, MEYER TE, BERNARDI L, SOLDA PL, DAVEY P, ORMEROD O, FORFAR C. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992;85(6):2119-2131. doi:10.1161/01.CIR.85.6.2119
- COHEN-SOLAL A, KETEYIAN SJ, HORTON JR, ELLIS SJ, KRAUS WE, KILPATRICK RD. Association between hemoglobin level and cardiopulmonary performance in heart failure: Insights from the HF-ACTION study. *Int J Cardiol*. 2013. doi:10.1016/j.ijcard.2013.05.070
- DREXLER H, RIEDE U, MÜNZEL T, KÖNIG H, FUNKE E, JUST H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85(5):1751-1759. doi:10.1161/01.CIR.85.5.1751
- DUSCHA BD, KRAUS WE, KETEYIAN SJ, SULLIVAN MJ, GREEN HJ, SCHACHAT FH, PIPPEN AM, BRAWNER CA, BLANK JM, ANNEX BH. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1956-1963. doi:10.1016/S0735-1097(99)00101-1
- EDELMANN F, GELBRICH G, DÜNGEN H-D, FRÖHLING S, WACHTER R, STAHRNBERG R, BINDER L, TÖPPER A, LASHKI DJ, SCHWARZ S, HERRMANN-LINGEN C, LÖFFLER M, HASENFUSS G, HALLE M, PIESKE B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-1791. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.054

14. ENNEZAT PV, MALENDOWICZ SL, TESTA M, COLOMBO PC, Cohen-Solal A, Evans T, Lejemtel TH. Physical training in patients with chronic heart failure enhances the expression of genes encoding antioxidant enzymes. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):194-198. doi:10.1016/S0735-1097(01)01321-3
15. EZEKOWITZ JA, MCALISTER FA, ARMSTRONG PW. Anemia Is Common in Heart Failure and Is Associated With Poor Outcomes Insights From a Cohort of 12 065 Patients With New-Onset Heart Failure. *Circulation.* 2003;107(2):223-225. doi:10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
16. FRANCIOSA JA, PARK M, LEVINE TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol.* 1981;47(1):33-39. doi:10.1016/0002-9149(81)90286-1
17. GIELEN S, ADAMS V, MÖBIUS-WINKLER S, LINKE A, ERBS S, YU J, KEMPF W, SCHUBERT A, SCHULER G, HAMBRECHT R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):861-868. doi:10.1016/S0735-1097(03)00848-9
18. GREWAL J, MCCULLY RB, KANE GC, LAM C, PELLIKKA PA. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA.* 2009;301(3):286-294. doi:10.1001/jama.2008.1022
19. HAMBRECHT R, FIEHN E, WEIGL C, GIELEN S, HAMANN C, KAISER R, YU J, ADAMS V, NIEBAUER J, SCHULER G. Regular Physical Exercise Corrects Endothelial Dysfunction and Improves Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1998;98(24):2709-2715. doi:10.1161/01.CIR.98.24.2709
20. HAMBRECHT R, FIEHN E, YU J, NIEBAUER J, WEIGL C, HILBRICH L, ADAMS V, RIEDE U, SCHULER G. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):1067-1073. doi:10.1016/S0735-1097(97)00015-6
21. HAMBRECHT R, GIELEN S, LINKE A, FIEHN E, YU J, WALTHER C, SCHÖNE N, SCHULER G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA.* 2000;283(23):3095-3101. doi:10.1001/jama.283.23.3095
22. HAMBRECHT R, NIEBAUER J, FIEHN E, KÄLBERER B, OFFNER B, HAUER K, RIEDE U, SCHLIERF G, KÜBLER W, SCHULER G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1239-1249. doi:10.1016/0735-1097(94)00568-B
23. HARRINGTON D, ANKER SD, CHUA TP, WEBB-PEPLOE KM, PONIKOWSKI PP, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1758-1764. doi:10.1016/S0735-1097(97)00381-1
24. HASENFUSS PDG, ANKER S, BAUERSACHS J, BÖHM M, HOPPE UC, PIESKE B, SCHEIDT W VON, WACHTER R. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie.* 2013;7(2):105-114. doi:10.1007/s12181-013-0491-6
25. HAYKOWSKY MJ, TIMMONS MP, KRUGER C, MCNEELY M, TAYLOR DA, CLARK AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1466-1469. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.303
26. HOGG K, SWEDBERG K, McMURRAY J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):317-327. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.046
27. HORNIG B, MAIER V, DREXLER H. Physical Training Improves Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1996;93(2):210-214. doi:10.1161/01.CIR.93.2.210
28. JHUND PS, MACINTYRE K, SIMPSON CR, LEWSEY JD, STEWART S, REDPATH A, CHALMERS JWT, CAPEWELL S, McMURRAY J. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009;119(4):515-523. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172
29. KETHEYAN SJ, LEIFER ES, HOUSTON-MILLER N, KRAUS WE, BRAWNER CA, O'CONNOR CM, WHELLAN DJ, COOPER LS, FLEG JL, KITZMAN DW, COHEN-SOLAL A, BLUMENTHAL JA, RENDALL DS, PIÑA IL, HF-ACTION INVESTIGATORS. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1899-1905. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.958
30. KILAVUORI K, TOIVONEN L, NÄVERI H, LEINONEN H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J.* 1995;16(4):490-495.
31. LEVINGER I, BRONKS R, CODY DV, LINTON I, DAVIE A. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;105(2):159-163. doi:10.1016/j.ijcard.2004.11.022
32. MALFATTO G, BRANZI G, OSCULATI G, VALLI P, CUOCCIO P, CIAMBELLOTTI F, PARATI G, FACCHINI M. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2009;15(4):327-333. doi:10.1016/j.cardfail.2008.10.032
33. MANCINI DM, COYLE E, COGGAN A, BELTZ J, FERRARO N, MONTAIN S, WILSON JR. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1989;80(5):1338-1346. doi:10.1161/01.CIR.80.5.1338
34. MANCINI DM, KATZ SD, LANG CC, LAMANCA J, HUDAIHED A, ANDRONE AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):294-299. doi:10.1161/01.CIR.0000044914.42696.6A
35. MANCINI DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;37(6):347-370. doi:10.1016/S0033-0620(05)80018-0
36. McMURRAY J, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, AURICCHIO A, BÖHM M, DICKSTEIN K, FALK V, FILIPPATOS G, FONSECA C, GOMEZ-SANCHEZ MA, JAARSMA T, KÖBER L, LIP GYH, MAGGIONI AP, PARKHOMENKO A, PIESKE BM, POPESCU BA, RØNNEVIK PK, RUTTEN FH, SCHWITTER J, SEFEROVIC P, STEPINSKA J, TRINDADE PT, VOORS AA, ZANNAD F, ZEHER A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
37. MIDDLEKAUFF HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3(4):537-546. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773
38. MYERS J, GULLESTAD L, VAGELOS R, DO D, BELLIN D, ROSS H, FOWLER MB. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med.* 1998;129(4):286-293. doi:10.7326/0003-4819-129-4-199808150-00004
39. O'CONNOR CM, WHELLAN DJ, LEE KL, KETHEYAN SJ, COOPER LS, ELLIS SJ, LEIFER ES, KRAUS WE, KITZMAN DW, BLUMENTHAL JA, RENDALL DS, MILLER NH, FLEG JL, SCHULMAN KA, MCKELVIE RS, ZANNAD F, PIÑA IL, HF-ACTION INVESTIGATORS. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1439-1450. doi:10.1001/jama.2009.454
40. PALEVO G, KETHEYAN SJ, KANG M, CAPUTO JL. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(5):294-298. doi:10.1097/HCR.0b013e3181ac784b
41. PATWALA AY, WOODS PR, SHARP L, GOLDSPIK DE, TAN LB, WRIGHT DJ. Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(25):2332-2339. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.063
42. PIEPOLI MF, CONRAADS V, CORRÀ U, DICKSTEIN K, FRANCIS DP, JAARSMA T, McMURRAY J, PIESKE B, PIOTROWICZ E, SCHMID J-P, ANKER SD, SOLAL AC, FILIPPATOS GS, HOES AW, GIELEN S, GIANNUZZI P, PONIKOWSKI PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):347-357. doi:10.1093/eurjhf/hfr017

43. PIEPOLI MF, DAVOS C, FRANCIS DP, COATS AJS. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189. doi:10.1136/bmj.37938.645220.EE
44. RAPHAEL C, BRISCOE C, DAVIES J, WHINNETT ZI, MANISTY C, SUTTON R, MAYET J, FRANCIS DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-482. doi:10.1136/hrt.2006.089656
45. ROGER VL, GO AS, LLOYD-JONES DM, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB, BRAVATA DM, DAI S, FORD ES, FOX CS, FULLERTON HJ, GILLESPIE C, HAILPERN SM, HEIT JA, HOWARD VJ, KISSELA BM, KITNER SJ, LACKLAND DT, LICHTMAN JH, LISABETH LD, MAKUC DM, MARCUS GM, MARELLI A, MATCHAR DB, MOY CS, MOZAFFARIAN D, MUSSOLINO ME, NICHOL G, PAYNTER NP, SOLIMAN EZ, SORLIE PD, SOTOODEHNIA N, TURAN TN, VIRANI SS, WONG ND, WOO D, TURNER MB, AMERICAN HEART ASSOCIATION STATISTICS COMMITTEE AND STROKE STATISTICS SUBCOMMITTEE. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188-197. doi:10.1161/CIR.0b013e3182456d46
46. ROVEDA F, MIDDLEKAUFF HR, RONDON MUPB, REIS SF, SOUZA M, NASTARI L, BARRETO ACP, KRIEGER EM, NEGRÃO CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):854-860. doi:10.1016/S0735-1097(03)00831-3
47. SCHAUFELBERGER M, ERIKSSON BO, GRIMBY G, HELD P, SWEDBERG K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(6):971-980. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015386
48. SIMONTON CA, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR. The ventilatory threshold: quantitative analysis of reproducibility and relation to arterial lactate concentration in normal subjects and in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1988;62(1):100-107. doi:10.1016/0002-9149(88)91372-0
49. SMART NA, GIALLAURIA F, DIEBERG G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1502-1507. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.029
50. SPRUIT MA, ETERMAN R-MA, HELLEWIG VACV, JANSSEN PP, WOUTERS EFM, USZKO-LENCER NHMK. Effects of moderate-to-high intensity resistance training in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2009;95(17):1399-1408. doi:10.1136/hrt.2008.159582
51. STEWART S, EKMAN I, EKMAN T, ODÉN A, ROSENGREN A. Population Impact of Heart Failure and the Most Common Forms of Cancer A Study of 1 162 309 Hospital Cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):573-580. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957571
52. SULLIVAN MJ, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation*. 1988;78(3):506-515. doi:10.1161/01.CIR.78.3.506
53. SULLIVAN MJ, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation*. 1988;77(3):552-559. doi:10.1161/01.CIR.77.3.552
54. SULLIVAN MJ, KNIGHT JD, HIGGINBOTHAM MB, COBB FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 1989;80(4):769-781. doi:10.1161/01.CIR.80.4.769
55. SWEDBERG K, YOUNG JB, ANAND IS, CHENG S, DESAI AS, DIAZ R, MAGGIONI AP, McMURRAY JVV, O'CONNOR C, PFEFFER MA, SOLOMON SD, SUN Y, TENDERA M, VAN VELDHUISEN DJ, RED-HF COMMITTEES, RED-HF INVESTIGATORS. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1210-1219. doi:10.1056/NEJMoa1214865
56. VAN TOL BAF, HUIJSMANS RJ, KROON DW, SCHOTHORST M, KWAKKEL G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(8):841-850. doi:10.1016/j.ejheart.2006.02.013
57. TORRE-AMIONE G, KAPADIA S, BENEDICT C, ORAL H, YOUNG JB, MANN DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1201-1206. doi:10.1016/0735-1097(95)00589-7
58. WASSMANN S, WASSMANN K, NICKENIG G. Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells. *Hypertension*. 2004;44(4):381-386. doi:10.1161/01.HYP.0000142232.29764.a7
59. WEBER KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(7):1637-1652. doi:10.1016/0735-1097(89)90360-4
60. 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, SKJAEERPE T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-3094. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041
61. YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, BUTLER J, CASEY DE, DRAZNER MH, FONAROW GC, GERACI SA, HORWICH T, JANUZZI JL, JOHNSON MR, KASPER EK, LEVY WC, MASOUDI FA, MCBRIDE PE, McMURRAY JVV, MITCHELL JE, PETERSON PN, RIEGEL B, SAM F, STEVENSON LW, TANG WHW, TSAI EJ, WILKOFF BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Torben Pottgießer
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
Klinik für Kardiologie und Angiologie I
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
E-Mail: torben.pottgiesser@universitaets-herzzentrum.de