

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Einfluss eines kombinierten Ausdauer-, Kraft- und  
Koordinationstrainings auf die Insulinsensitivität und den  
Grundumsatz bei LVAD-Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Tobias Scheffels

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Amin Polzin

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christian Buchbender

## Zusammenfassung (deutsch):

Die Therapie mit einem Linksherzunterstützungssystem (*eng. Left ventricular assist device - LVAD*) stellt eine etablierte Therapieform für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz dar. Trotz dieser vielseitig genutzten Therapieoption bleibt die Gesamtprognose der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz schlecht. Die Entwicklung einer Insulinresistenz spielt eine entscheidende Rolle bei der Progression der chronischen Herzinsuffizienz und geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher. Bereits in mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass körperliches Training einen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität und die Glukoseregulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz hat. Ob dieser Zusammenhang auch bei Patienten mit LVAD-System besteht, ist bisher nicht untersucht.

Es wurden die Hypothesen überprüft, dass ein kombiniertes Kraft-, Ausdauer und Koordinationstraining bei LVAD-Patienten (1) zu einer Erhöhung des Gesamtumsatzes durch Steigerung des Grundumsatzes führt und (2) eine Reduktion der pathologischen Insulinresistenz/eine Steigerung der Insulinsensitivität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe herbeiführt.

Hierfür wurden am Studienstandort Düsseldorf prospektiv 15 Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert einer Trainings- und einer Kontrollgruppe zugeteilt. Die Trainingsgruppe absolvierte über einen Zeitraum von 12 Wochen unter Beaufsichtigung drei Trainingseinheiten pro Woche. Das Training bestand aus einer Kombination aus Ausdauer-, Kraft- und Koordinationsübungen und wurde am Deutschen Diabetes Zentrum durchgeführt. Zu Studienbeginn, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen wurden die Parameter der Insulinresistenz und der Grundumsatz der Patienten erhoben.

Die Insulinresistenz, gemessen am *Homeostasis Model Assessment*, zeigte innerhalb der Trainingsgruppe keine Reduktion zwischen „Baseline“ und „Follow-Up“. Im Vergleich zur „Baseline“-Untersuchung, zeigte sich nach Abschluss des Trainings jedoch eine signifikant geringere Insulinresistenz der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ( $2,01 \pm 1,27$  vs.  $4,22 \pm 0,69$  HOMA-IR;  $p = 0,021$ ). Zudem konnte eine signifikante Steigerung der Insulinsensitivität der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe nach abgeschlossenem Training festgestellt werden ( $354,71 \pm 75,95$  vs.  $241,00 \pm 54,51$ ;  $p = 0,049$ ). Innerhalb der Trainingsgruppe kam es zu einer tendenziellen Steigerung der Insulinsensitivität. Hinsichtlich des Grundumsatzes konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe nach abgeschlossenem Training nachgewiesen werden. Unerwünschte Ereignisse traten in der Trainingsgruppe nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe.

Körperliches Training führte bei herzinsuffizienten Patienten mit LVAD Unterstützung zu einer geringeren Insulinresistenz und einer Steigerung der Insulinsensitivität. Die Trainingsintervention ging ohne eine Zunahme von unerwünschten Ereignissen einher. Eine Implementierung von körperlichem Training in die Therapieempfehlungen für LVAD-Patienten wäre wünschenswert.

## Zusammenfassung (englisch):

The therapy with a left ventricular assist device (LVAD) represents an established treatment modality for patients with end-stage heart failure. Despite this widely used therapeutic option, the overall prognosis for patients with end-stage heart failure remains poor. The development of insulin resistance and metabolic factors play a crucial role in the progression of chronic heart failure and are associated with a significant deterioration in prognosis. Several studies have already demonstrated that physical training has a positive effect on insulin sensitivity and glucose regulation in heart failure patients. Whether this association also holds true for patients with an LVAD system has not been investigated to date.

The hypotheses were tested that a combined strength, endurance, and coordination training in LVAD patients (1) leads to an increase in total energy expenditure by raising the basal metabolic rate, and (2) results in a reduction of pathological insulin resistance/improvement of insulin sensitivity compared to a control group.

For this purpose, a prospective study at the Düsseldorf study site included 15 patients who were randomized in a 2:1 ratio into a training group and a control group. The training group underwent three supervised training sessions per week over a period of 12 weeks. The training regimen consisted of a combination of endurance, strength, and coordination exercises and was conducted at the „Deutsches Diabetes Zentrum“. Insulin resistance parameters and basal metabolic rate of the patients were assessed at the beginning of the study, after 12 weeks, and after 24 weeks.

Insulin resistance, measured by HOMA-IR, did not show a reduction within the training group between baseline and follow-up. However, compared to the baseline assessment, the training group exhibited a significantly lower insulin resistance after completing the training in comparison to the control group ( $2.01 \pm 1.27$  vs.  $4.22 \pm 0.69$  HOMA-IR;  $p = 0.021$ ). Furthermore, a significant increase in insulin sensitivity was observed in the training group compared to the control group after completing the training ( $354.71 \pm 75.95$  vs.  $241.00 \pm 54.51$ ;  $p = 0.049$ ). Within the training group, there was a tendency toward increased insulin sensitivity. Regarding basal metabolic rate, no significant differences were detected between the training and control groups after completing the training. Adverse events did not occur more frequently in the training group compared to the control group.

Physical training resulted in a slower progression of insulin resistance and an increase in insulin sensitivity within the studied cohort. Without an increase in adverse events due to a training intervention, the implementation of exercise training in the therapeutic recommendations for LVAD patients would be desirable.

## Abkürzungsverzeichnis:

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ADH	Antidiuretisches Hormon
AKE	Aortenklappenersatz
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriysin-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
BTC	<i>bridge-to-candidacy</i>
BTT	<i>bridge-to-transplant</i>
BTR	<i>bridge-to-recovery</i>
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
D	Defibrillator
DT	<i>destination therapy</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FFA	Freie Fettsäuren
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF	<i>Heart failure</i>
HFimpEF	Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit leichtgradig erniedrigter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISDN	Isosorbiddinitrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LSB	Linksschenkelblock
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MG	Milligramm
MIN	Minute
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
MS	Millisekunde
M-TEER	<i>Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NTproBNP	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OGIS	<i>Oral Glucose Insulin Sensitivity (-Index)</i>
oGTT	oraler Glukose-Toleranztest

P	<i>Pacemaker</i>
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PVI	Pulmonalvenenisolation
PVK	peripherer Venenkatheter
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SR	Sinusrhythmus
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
WHO	<i>World Health Organization</i>
1-RM	Ein-Wiederholungs-Maximum

## Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung.....	1
1.1	Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1	Klassifikation .....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	3
1.1.3	Prognose und Mortalität .....	4
1.1.4	Ätiologie.....	4
1.1.5	Insulinresistenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz .....	6
1.1.6	Therapie .....	8
1.2	Therapiemöglichkeiten der terminalen Herzinsuffizienz.....	10
1.2.1	Herztransplantation .....	10
1.2.2	Left Ventricular Assist Device (LVAD) .....	11
1.3	Körperliches Training .....	16
1.3.1	Allgemeine Empfehlungen.....	16
1.3.2	Körperliches Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz.....	16
1.3.3	Körperliches Training bei Patienten nach Herztransplantation .....	17
1.3.4	Körperliches Training bei Patienten mit LVAD.....	18
1.3.5	Einfluss eines körperlichen Trainings auf die Insulinresistenz.....	18
1.3.6	Einfluss eines körperlichen Trainings auf den Grundumsatz.....	20
1.4	Hypothesen und Ziele der Arbeit.....	22
2	Material und Methoden .....	23
2.1	Material .....	23
2.1.1	Chemikalien und Arzneimittel .....	23
2.1.2	Verbrauchsmaterialien .....	23
2.1.3	Geräte & weitere Materialien .....	25
2.1.4	Software .....	27
2.2	Methoden .....	27
2.2.1	Studiendesign.....	27
2.2.2	Rekrutierung und Probandenkollektiv.....	28
2.2.3	Studienablauf .....	30
2.2.4	Unerwünschte Ereignisse.....	37
2.2.5	Statistische Auswertung .....	38
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Studienpopulation .....	39
3.1.1	Patientencharakteristika .....	39

3.2	Einfluss eines kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings auf die Insulinresistenz/-sensitivität bei LVAD-Patienten .....	42
3.2.1	HOMA-IR.....	42
3.2.2	OGIS .....	43
3.3	Einfluss eines kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings auf den Grundumsatz von LVAD-Patienten .....	44
3.4	Unerwünschte Ereignisse .....	46
4	Diskussion .....	47
4.1	Hypothesenüberprüfung .....	47
4.2	Evaluation der Auswirkung des Trainings auf die Insulinresistenz/-sensitivität .....	47
4.3	Evaluation der Auswirkung des Trainings auf den Grundumsatz.....	50
4.4	Unerwünschte Ereignisse .....	53
4.5	Limitationen der Studie .....	54
4.6	Schlussfolgerung .....	55
4.7	Ausblick.....	56
5	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	57

# 1 Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz

### 1.1.1 Klassifikation

Die Herzinsuffizienz stellt keine einzelne pathologische Diagnose dar, sondern ein klinisches Syndrom, das mit der Manifestation verschiedener Kardinalsymptome einhergeht. Zu diesen zählen primär Atemnot, ein allgemeines Schwächegefühl und die Schwellung der Fußknöchel. Auch Symptome wie eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und das Gefühl von Atemnot im Liegen können mit einer Herzinsuffizienz einhergehen. Weitere Zeichen, die hinzukommen können, sind unter anderem ein erhöhter jugularvenöser Druck, ein auffälliges Atemgeräusch und periphere Ödeme. Hierbei sind aufgrund einer funktionellen oder strukturellen Herzerkrankung die Drücke im Herzen erhöht und/oder die Auswurfleistung vermindert [2, 3]. Zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz sollte der Nachweis erhöhter natriuretische Peptide oder/und ein objektiver Nachweis einer pulmonalen oder systemischen Überladung erfolgen [3].

Eine Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt primär nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (siehe Tabelle 1). Bei einer LVEF von <40% spricht man von einer reduzierten systolischen Funktion (*heart failure with reduced ejection fraction* = HFrEF). Patienten mit einer LVEF zwischen 41 und 49% haben, laut aktueller ESC Leitlinie, eine mild reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (*heart failure with mildly reduced ejection fraction* = HFmrEF). Patienten mit einer LVEF >50%, bei denen aber Symptome einer Herzinsuffizienz, eine strukturelle oder funktionelle Herzveränderung oder erhöhte natriuretische Peptide nachgewiesen werden, leiden unter einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Herzleistung (*heart failure with preserved ejection fraction* = HFpEF) [2-4].

Die Einteilung der Patienten nach LVEF ist im klinischen Alltag sinnvoll, da sich die HFrEF und die HFpEF nicht nur hinsichtlich der Ätiologie der Erkrankung, sondern auch in ihrer Therapie unterscheiden [2, 5, 6]. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren des oben genannten Konsensus-Papers der Klassifikation eine weitere Klasse hinzuzufügen (*heart failure with improved ejection fraction* = HFimpEF). Von einer HFimpEF spricht man, wenn die LVEF initial unter 40% lag,

durch die Therapie jedoch eine Steigerung von  $\geq 10$  Prozentpunkten und somit eine LVEF von  $>40\%$  erreicht werden konnte [3].

Art der Herzinsuffizienz	Kriterien
<b>HFrEF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF <math>\leq 40\%</math></li> <li>• Symptome <math>\pm</math> klinische Zeichen</li> </ul>
<b>HFmrEF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF 41-49%</li> <li>• Symptome <math>\pm</math> klinische Zeichen</li> </ul>
<b>HFpEF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Symptome <math>\pm</math> klinische Zeichen</li> <li>• Objektiver Nachweis einer strukturellen und/oder einer funktionellen kardialen Veränderung mit einhergehender linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion</li> <li>• Erhöhte natriuretische Peptide</li> </ul>

**Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach der *European Society of Cardiology* [2].** HFrEF: *heart failure with reduced ejection fraction*. HFmrEF: *heart failure with mildly reduced ejection fraction*. HFpEF: *heart failure with preserved ejection fraction*.

Bei symptomatischen Patienten existiert eine weitere Klassifikation nach der *New York Heart Association* (NYHA). Je nach Symptomausprägung bei verschiedenen Belastungsgraden erfolgt eine Einteilung in insgesamt vier Stufen (siehe Tabelle 2) [2-4, 7].

NYHA Klasse	Kriterien
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Einschränkung der Belastbarkeit.</li> <li>• Normale körperliche Aktivität ruft keine Dyspnoe, Fatigue, Palpitationen oder Angina pectoris hervor.</li> </ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte Einschränkung der Belastbarkeit.</li> <li>• Keine Symptome in Ruhe, aber bei normaler körperlicher Belastung treten unverhältnismäßige Dyspnoe, Fatigue, Palpitationen oder Angina pectoris auf.</li> </ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutliche Einschränkung der Belastbarkeit.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Symptome in Ruhe, aber bereits bei leichter körperlicher Belastung treten unverhältnismäßige Dyspnoe, Fatigue oder Palpitationen auf.</li> </ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine körperliche Aktivität ohne Einschränkungen möglich.</li> <li>• Jede körperliche Belastung führt zu einer Verstärkung der Symptome.</li> <li>• Symptome können auch in Ruhe auftreten.</li> </ul>

**Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach dem Symptomgrad nach der *New York Heart Association (NYHA)* [7].**

Die Herzinsuffizienz lässt sich zudem in eine akute und eine chronische Form unterteilen. Hierbei stellt die akute Herzinsuffizienz meist eine akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz dar, kann aber auch *de novo* beispielsweise nach einem Myokardinfarkt auftreten [2].

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Herzinsuffizienz stellt weltweit eine Erkrankung mit großen finanziellen und gesundheitlichen Auswirkungen dar. Weltweit wird die Zahl der Menschen mit einer Herzinsuffizienz auf 23 bis 65 Millionen geschätzt [8-11]. Die Herzinsuffizienz betrifft vor allem Patienten im höheren Alter. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz steigen mit dem Alter der Patienten an [8, 12, 13]. Bei Fortschreiten des demographischen Wandels und besseren Therapiemöglichkeiten wird im Verlauf ein weiterer Anstieg der Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz erwartet [8, 9, 11, 14]. Männer haben ein höheres Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken als Frauen [12, 14]. Die Herzinsuffizienz stellt eine enorme ökonomische Belastung dar, mit Ausgaben in Höhe von 346 Milliarden US-Dollar, die sich im Rahmen des demographischen Wandels noch weiter aggravieren wird [11].

In Deutschland liegt die Prävalenz für Herzinsuffizienz zwischen 2-4%. Hierbei liegt die Prävalenz bei 50-59 Jährigen bei 1-2%, bei >90 Jährigen hingegen bei über 50%, wobei das Durchschnittsalter eines Patienten mit Herzinsuffizienz bei 76 Jahren liegt [15, 16]. Pro Jahr treten in Deutschland ca. 520.000 neue Fälle auf [15].

### **1.1.3 Prognose und Mortalität**

Trotz Fortschritten in der Therapie bleibt die Herzinsuffizienz eine prognostisch äußerst ungünstige Erkrankung [8, 13]. Die 5-Jahres-Mortalitätsrate liegt bei einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz zwischen 45 und 75% [13]. Bei Patienten zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr liegt die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei ca. 20%, wobei Männer eine schlechtere Prognose haben als Frauen [17]. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate und die Hospitalisierungsrate sind bei Patienten mit einer HFrEF am höchsten. Die wichtigsten Prädiktoren für ein schlechtes Outcome neben der EF sind ein hohes Patientenalter, Diabetes, die NYHA-Klasse und das CKD-Stadium [5, 18].

In Deutschland stellt die Herzinsuffizienz nach wie vor eine der häufigsten Hospitalisierungs- und Todesursachen dar [15, 19]. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei Diagnosestellung im Krankenhaus liegt ebenfalls bei ca. 20%. Hierbei steigt die Mortalität mit hohem Patientenalter an und ist im ersten Monat nach Diagnosestellung am höchsten [15].

### **1.1.4 Ätiologie**

Die Herzinsuffizienz stellt den Endpunkt zahlreicher kardialer und extrakardialer Erkrankungen dar. Die Hauptrisikofaktoren für eine Herzinsuffizienz sind Übergewicht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Atherosklerose [20]. Die Pathogenese der Herzinsuffizienz ist komplex und häufig kommt es zu einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. So kann vor allem bei älteren, multimorbiden Patienten keine einzelne Ursache ausgemacht werden. Zu den Hauptursachen zählen die koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie und Klappenerkrankungen [2, 4, 21, 22]. In der westlichen Welt sind laut Schätzungen in 70-90% der Fälle die KHK und die arterielle Hypertonie oder eine Kombination aus beiden Erkrankungen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz verantwortlich [4, 21, 23]. Weitere Erkrankungen, die eine Herzinsuffizienz auslösen können, sind unter anderem nicht ischämische Kardiomyopathien, angeborene Erkrankungen (Vorhof-/Ventrikelseptumdefekt), Arrhythmien (Vorhofflimmern, Tachy-/Bradykardien) und Perikarderkrankungen (Perikarderguss, konstriktive Perikarditis) [2, 4, 20, 23].

Initial tritt eine myokardiale Schädigung auf. Diese kann abrupt in Form von einem Myokardinfarkt auftreten oder sich schleichend z.B. durch eine dauerhaft erhöhte Druck-/Volumenbelastung des Herzens bei Klappenvitien oder im Rahmen einer KHK manifestieren [4, 23, 24]. Hierdurch kommt es zu einer Verminderung der linksventrikulären Funktion. Die eingeschränkte Pumpfunktion und das daraus resultierende reduzierte Herzzeitvolumen (HZV) werden von Barorezeptoren im linken Ventrikel, dem Carotissinus, dem Aortenbogen und den afferenten Arteriolen der Niere registriert und führen zur Aktivierung verschiedener neurohumoraler Hormonsysteme. Hierbei kommt es zu einer vermehrten Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Durch die vermehrte Katecholamin-Ausschüttung im Rahmen der Sympathikusaktivierung kommt es initial zu einer Steigerung der kardialen Kontraktionsfähigkeit, der Herzfrequenz, der Nachlast und der Vorlast. Auf Dauer führen die erhöhten Noradrenalin-Werte jedoch zu einer Downregulation der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren und einer Umstrukturierung der Kardiomyozyten [24-26]. Über gesteigerte Angiotensin-II und Aldosteronausschüttung wird mittels peripherer Vasokonstriktion, sowie Wasser- und Natriumretention ebenfalls eine Erhöhung der Vor- und Nachlast erreicht. Die vermehrte Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH) steigert die Wasserretention und das Durstgefühl der Patienten und trägt später zu der Entstehung von Ödemen und Hyponatriämien bei [25, 27].

Diese initial hilfreichen Kompensationsmechanismen führen auf Dauer zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation und treiben das Fortschreiten der Schädigung des Herzens sogar voran [4, 24, 26]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung und als Folge der hämodynamischen Belastung und neurohumoralen Aktivierung kommt es zu einer Veränderung der Form, Größe und Funktion des Herzens. Dieser Prozess wird als *Remodeling* bezeichnet und trägt maßgeblich zum fatalen und progressiven Verlauf der Herzinsuffizienz bei [23, 24, 28, 29]. Kardiales *Remodeling* stellt die Antwort des Herzens auf mechanische, biochemische und molekulare Signale und Belastungen dar. Die hierbei auftretenden Veränderungen betreffen primär die Kardiomyozyten und beinhalten unter anderem deren Apoptose, Hypertrophie, sowie molekulare Veränderungen der extrazellulären Matrix und der Kalziumregulation [23]. Die Kombination dieser

Vorgänge führt im Verlauf zu einer ventrikulären Hypertrophie mit diastolischer Dysfunktion und endet in einer diastolischen und systolischen Insuffizienz des Ventrikels.

### **1.1.5 Insulinresistenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz**

Die Insulinresistenz beschreibt einen Zustand, bei dem es zu einer verminderten oder aufgehobenen Wirkung des Peptidhormons Insulin im peripheren Gewebe kommt. Klinisch präsentiert sich dies als Unfähigkeit eines Individuums die Glukoseaufnahme und -verwertung bei einer spezifischen Menge endogenen oder exogenen Insulins, im Vergleich zu einer gesunden Population, zu steigern [30]. Wenn der Körper die verminderte Insulinsensitivität des Gewebes nicht mehr durch eine gesteigerte Sekretion von Insulin ausgleichen kann, bildet sich ein Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) aus.

Diabetes und übergeordnet die Insulinresistenz als Krankheitsentität stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, der KHK, der linksventrikulären Hypertrophie und auch der Herzinsuffizienz dar [30-33]. Hierbei führt die Insulinresistenz zu einem Anstieg der Inzidenz der CHF unabhängig davon, ob bereits ein manifester Diabetes oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhanden sind [34]. Allerdings scheint die Insulinresistenz nicht nur ein Prädiktor für die Entstehung der Herzinsuffizienz zu sein, sondern fördert eine bestehende Herzinsuffizienz auch die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines T2DM [32, 35, 36]. Störungen der Glukoseregulation sind bei Patienten mit CHF weit verbreitet. Die Prävalenz von Diabetes steigt bei Patienten mit einer CHF deutlich an, wobei 20-25% aller Herzinsuffizienz Patienten unter einem Diabetes leiden [17, 36-38]. Die Häufigkeit einer Insulinresistenz bei nicht diabetischen Patienten mit einer Herzinsuffizienz wird noch deutlich höher eingeschätzt, wobei die Prävalenz in Studienpopulationen zwischen 34 und 60% lag [38-40].

Die genaue Pathophysiologie der Insulinresistenz bei Herzinsuffizienz verbleibt Gegenstand aktueller Forschung und ist nicht abschließend geklärt. Es gibt verschiedene Ansätze, die die Entstehung einer Insulinresistenz bei Patienten mit CHF erklären könnten, wobei auch ein Zusammenspiel der verschiedenen

Mechanismen möglich wäre. Eine mögliche Erklärung beruht auf der vermehrten Aktivierung der neurohumoralen Systeme, die unter anderem auch ursächlich für die Entstehung der Herzinsuffizienz sind. Die Überaktivität des sympathischen Nervensystems führt hierbei zu einer vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren (FFA). Diese hemmen die Glykolyse und die Aufnahme von Glukose in die Herz- und Skelettmuskulatur. Die daraus resultierenden erhöhten Plasma-Glukoselevel führen zu einer vermehrten Aktivierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Sowohl die FFA als auch die ROS führen zu einer direkten pankreatischen Schädigung und somit zu einem weiteren Fortschreiten der Insulinresistenz [32, 36, 41]. Weitere mögliche Hypothesen beinhalten die direkte Einwirkung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Veränderungen der Funktion und Masse der Skelettmuskulatur durch Inaktivität und endotheliale Dysfunktion [32, 36, 39].

Unabhängig von der Ätiologie der Insulinresistenz bei Patienten mit CHF, geht diese mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher [35, 37, 42, 43]. Die kardiale Insulinresistenz trägt zur Pathophysiologie und dem Fortschritt der CHF bei [31, 35, 36]. Das Ausmaß der Insulinresistenz korreliert hierbei mit dem Grad der kardialen Dysfunktion und der Höhe der Noradrenalin-Spiegel [38]. Patienten mit einer Insulinresistenz haben eine schlechtere Trainingstoleranz und verstärkte Fatigue, sowie ausgeprägtere Symptome der Herzinsuffizienz [32, 39, 41-44]. Ein gravierenderes Ausmaß der Insulinresistenz geht häufiger mit einer höheren NYHA-Klasse, höheren *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*-Werten (NTproBNP) und einer niedrigeren LVEF einher [38-40]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine erhöhte Insulinresistenz und Diabetes das Risiko für Hospitalisierung und Tod bei Patienten mit HFrEF signifikant steigern [17, 18, 37, 45]. Aus diesem Grund sollte bei der Therapie der Patienten mit CHF sowohl eine Verbesserung der Pumpfunktion als auch der metabolischen Faktoren angestrebt werden.

## 1.1.6 Therapie

### 1.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Laut der aktuellen Leitlinie aus 2021 der *European Society of Cardiology* basiert die Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz primär auf einer Hemmung des RAAS und des sympathischen Nervensystems. Ab einer NYHA-Klasse von II und einer LVEF  $\leq 40\%$  wird eine Kombinationstherapie mit einem *Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor* (ACE-I), einem  $\beta$ -Blocker und einem Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) empfohlen. Bei Patienten, die unter dieser Kombination weiterhin symptomatisch bleiben kann als Ersatz für den ACE-I eine Therapie mit einem Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) erfolgen. Diese Arzneimittelkombination führt zu einem besseren Überleben, einer geringeren Hospitalisierungsrate und einer mildereren Symptomlast bei Patienten mit HFrEF [2] (siehe Abb. 1).

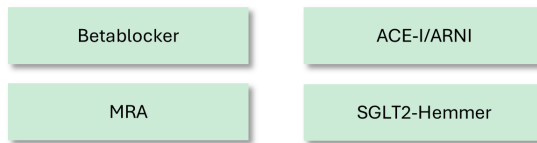
Zusätzlich wurde festgestellt, dass eine Therapie mit den SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität senkt und das Fortschreiten der Herzinsuffizienz reduziert [46, 47]. Die Empfehlung zur Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor besteht unabhängig vom Diabetes-Status der Patienten [2].

Ergänzend kann eine Therapie mit Diuretika erfolgen, wobei stets auf einen euvolämen Flüssigkeitsstatus des Patienten zu achten ist. Ab einer NYHA-Klasse von II sind Schleifendiuretika bei Patienten mit HFrEF indiziert [4]. Sie können die Symptome der Herzinsuffizienz senken und die Trainingskapazität steigern.

## Management der HFrEF

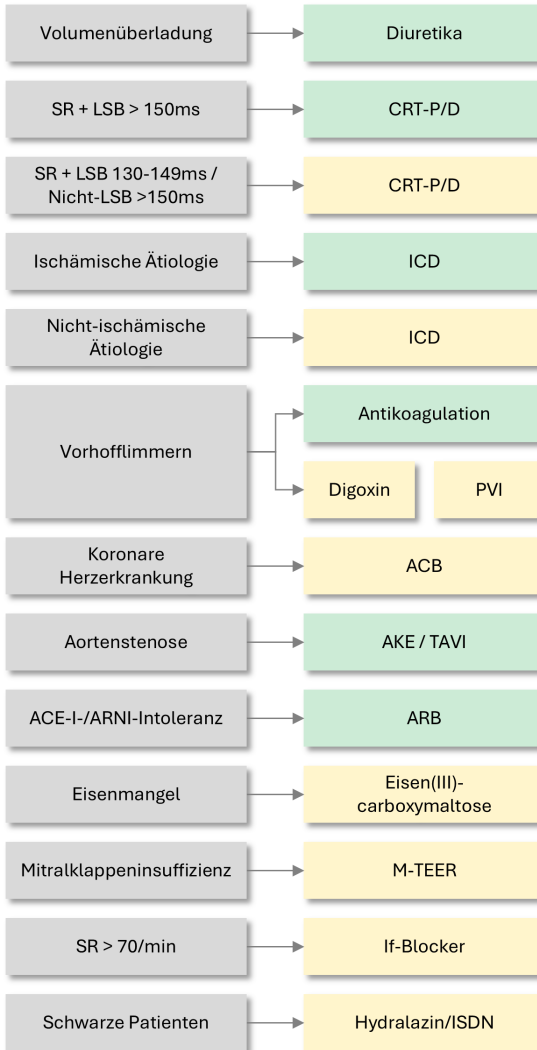
### Reduktion der Mortalität

*Für alle Patienten*



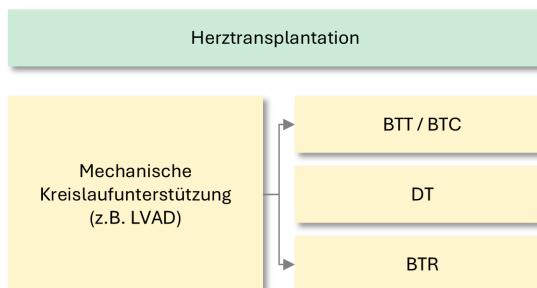
### Reduktion der HF - bedingten Hospitalisierung / Mortalität

*Für ausgewählte Herzinsuffizienz-Patienten*



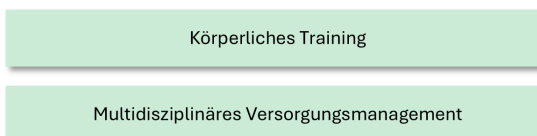
### Reduktion der HF - bedingten Hospitalisierung / Mortalität

*Für ausgewählte fortgeschrittene Herzinsuffizienz-Patienten*



### Reduktion der HF-Hospitalisierung und Steigerung der Lebensqual.

*Für alle Patienten*



**Abb. 1: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion, gegebenenfalls bis zur Therapie mittels Herztransplantation oder linksventrikulärem Unterstützungssystem [2].** Grün hinterlegt: Klasse I Empfehlungen. Gelb hinterlegt: Klasse IIa Empfehlungen. HF: *Heart failure*; ACE-I: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist; SR: Sinusrhythmus; LSB: Linksschenkelblock; ms: Millisekunden; min: Minute; CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie; P: *Pacemaker*; D: Defibrillator; ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; PVI: Pulmonalvenenisolation; ACB: Aortokoronarer Bypass; AKE: Aortenklappenersatz; TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; M-TEER: *Mitral valve transcatheter edge-to-edge repair*; ISDN: Isosorbiddinitrat; LVAD: *left ventricular assist device*, BTT: *bridge-to-transplant*; BTC: *bridge-to-candidacy*; DT: *destination therapy*; BTR: *bridge-to-recovery*.

## 1.2 Therapiemöglichkeiten der terminalen Herzinsuffizienz

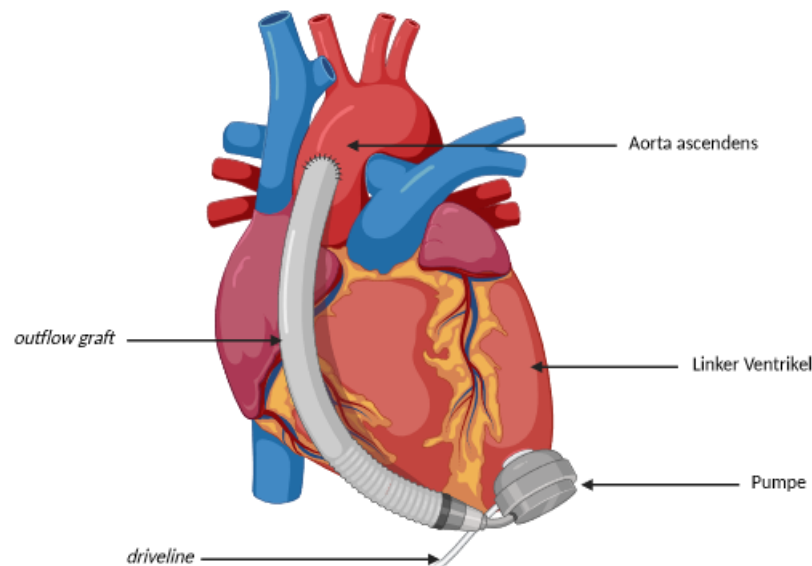
### 1.2.1 Herztransplantation

Die Herztransplantation stellt den Goldstandard in der Therapie von Patienten mit einer terminalen Herzinsuffizienz dar [2, 48]. Das mediane Überleben von Patienten nach einer Transplantation liegt bei 12,5 Jahren. Patienten, die das erste Jahr nach einer Transplantation überleben haben ein medianes Überleben von 14,8 Jahren. Zusätzlich dazu kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität bei erfolgreich transplantierten Patienten [49]. Aufgrund der unzureichenden Menge an Spendeorganen bei einer steigenden Anzahl an potenziellen Empfängern, bleibt die Herztransplantation eine Therapieform, die nur einer kleinen Gruppe von Patienten vorbehalten ist [50, 51]. So standen Ende 2021 insgesamt 1150 Patienten auf der Warteliste für ein Herz bei Eurotransplant, davon 727 in Deutschland. Währenddessen wurden 2021 nur 571 Herzen über die an Eurotransplant teilnehmenden Länder transplantiert, davon 329 in Deutschland [50]. Des Weiteren kommen viele der Patienten aufgrund ihrer Vorerkrankungen oder ihres Alters nicht für eine Herztransplantation in Frage. Aus diesem Grund hat sich die Therapie dieser Patienten durch Implantation von sogenannten mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen (MCS) immer weiter etabliert. Als langfristige Therapieoptionen werden hier vor allem *continuous-flow (CF) – left ventricular assist devices* (LVAD bzw. Linksherzunterstützungssysteme) genutzt [2, 52].

## 1.2.2 Left Ventricular Assist Device (LVAD)

Viele Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz leiden trotz maximal ausgeschöpftem medikamentösem Therapieregime weiterhin unter Symptomen [53]. Obwohl die Herztransplantation nach wie vor den Goldstandard der Therapie der endgradigen Herzinsuffizienz darstellt, bleibt diese Therapieoption für viele Patienten aufgrund des Spendeorganmangels, ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten verschlossen [50, 51].

Die *left ventricular assist devices* (LVADs) wurden entwickelt, um Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz eine hämodynamische Unterstützung zu bieten. Es handelt sich hierbei um kleine Pumpen, die in der Regel den linken Ventrikel unterstützen (LVAD) und so den Blutfluss durch den Körper sicherstellen (Abb. 2).



**Abb. 2:** Darstellung eines *continuous-flow* LVAD-Systems am Herzen. Erstellt mit Biorender.com.

Die Pumpen der LVADs sind hierbei über ein Versorgungskabel („*driveline*“) mit den Batterien und der Steuereinheit außerhalb des Körpers verbunden. Die *driveline* tritt durch die Bauchdecke aus und kann so die Versorgung der Pumpe mit Energie sicherstellen. Die Steuereinheit und die Batterien werden von dem Patienten in einer Weste oder Umhängetasche am Körper getragen.

### 1.2.2.1 Pumpenarten / LVAD-Systeme

Die erste Generation der LVAD-Systeme zeichnete sich durch einen pulsatilen Fluss aus. Hierbei sammelte sich das Blut zunächst in einer Kammer und wurde

dann durch eine Pumpe über die Aorta in den Kreislauf ausgeworfen, wodurch die pulsatile Kontraktion des Herzens simuliert werden konnte [54]. In der zweiten Generation wurden die pulsatilen Geräte von nicht pulsatilen (*continuous flow*) Systemen abgelöst. Diese zeichnen sich durch eine Pumpe aus die das Blut kontinuierlich, mit einem individuell eingestellten Volumen (Liter/Minute), in die Aorta ascendens pumpt. Während die pulsatilen Systeme zwar zu einem besseren *Unloading* des linken Ventrikels führen, gehen die deutlich größeren Geräte aber auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Komplikationen (z.B. Geräteversagen und Schlaganfälle) einher, als die kleineren und leiseren *continuous-flow* Systeme [55, 56].

Die continuous-flow LVADs werden in axiale (*HeartMate II™*) und zentrifugale (*HeartWare™* (HVAD™) und *HeartMate III™* (3. Generation)) Pumpensysteme unterteilt. In diesem Zusammenhang wurde der Vertrieb des *HeartWare™* Systems von Medtronic im Juni 2021 eingestellt und die weitere Implantation seit diesem Zeitpunkt ebenfalls beendet. In der groß angelegten MOMENTUM 3 Studie fand ein Vergleich der axialen *HeartMate II™* und zentrifugalen *HeartMate III™* Pumpensysteme statt. Hierbei zeigte sich, dass die *HeartMate III™* LVADs mit zentrifugalem Fluss mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Gerätedefekte, schwere Schlaganfälle und Reoperationen einhergehen [57, 58].

### **1.2.2.2 Therapieziele**

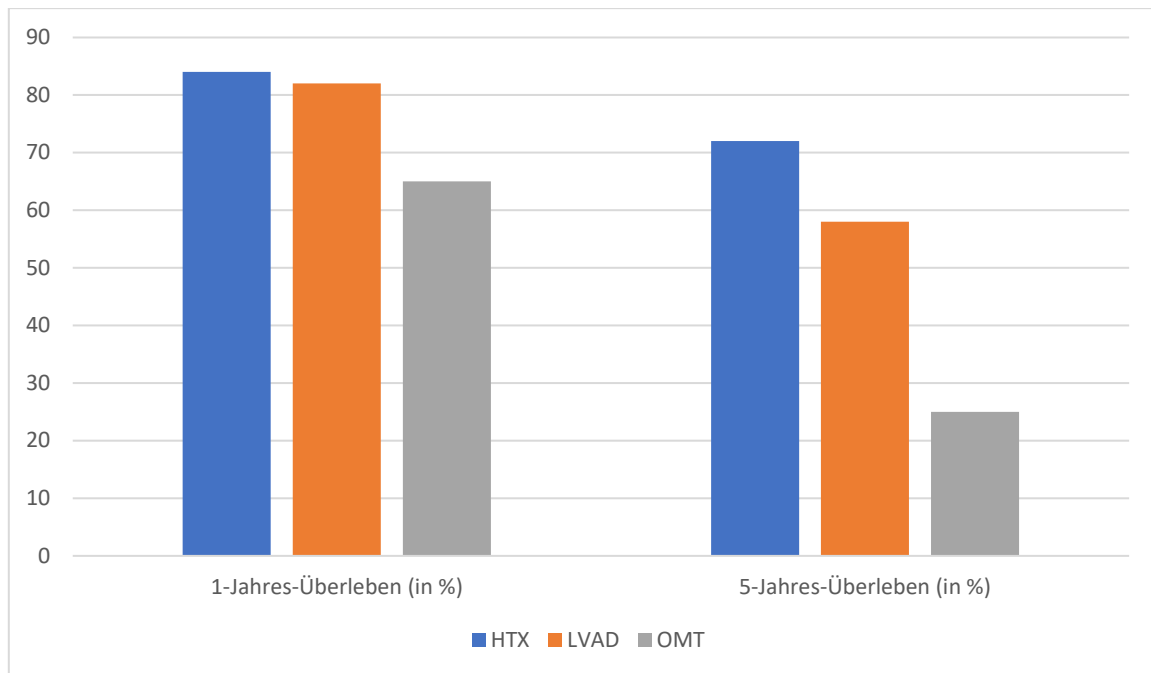
Initial wurden die LVADs primär als Möglichkeit der *bridge-to-transplant* (BTT) für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz auf der Warteliste für eine Herztransplantation genutzt [53]. Für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten nicht für eine Herztransplantation in Frage kommen, dienen sie sogar als endgültige Therapieoption (*destination therapy* (DT)) [59, 60]. In diesem Zusammenhang verglich die REMATCH-Studie Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz die entweder ein LVAD erhielten oder mit optimaler medikamentöser Therapie eingestellt wurden. Hierbei zeigte sich eine signifikante Steigerung des Überlebens und der Lebensqualität bei der LVAD-Gruppe gegenüber den medikamentös eingestellten Patienten [54]. Diese Beobachtung konnte auch über die Dauer der Studie hinaus nachgewiesen werden [61]. Bei Patienten die ein LVAD als BTT oder DT erhielten zeigte sich zudem auch eine signifikante Besserung des gesundheitlichen und funktionellen Status. So konnte

in einer weiteren Studie von Rogers et al. eine Verbesserung der NYHA-Klasse von IV auf I-II bei 80% der eingeschlossenen LVAD-Patienten gezeigt werden [62].

Neben der Möglichkeit die LVADs als BTT und DT zu nutzen, zeigte sich ein kleines Patientenkollektiv bei dem eine LVAD-Implantation sogar erfolgreich als *bridge-to-recovery* genutzt werden konnte [63, 64]. Hierbei handelte es sich primär um Patienten die unter einer nicht-ischämischen, idiopathischen, dilatativen Kardiomyopathie litten. So zeigte sich durch die dauerhafte Entlastung des linken Ventrikels eine Erholung der kardialen Funktion und Kontraktionskraft, sodass eine Herztransplantation nicht mehr notwendig war [63-67].

### **1.2.2.3 Prognose unter LVAD-Therapie**

Durch stetige Fortschritte in der Entwicklung von LVAD-Pumpsystemen bieten diese eine immer bessere Prognose für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz [52, 68]. Mittlerweile werden fast 50% der LVAD-Systeme als DT eingesetzt und gehen mit einem Gesamtüberleben von 80% im ersten Jahr einher [52, 58]. Ein Vergleich zwischen Patienten mit LVAD als BTT oder DT und Patienten nach Herztransplantation in der 1-Jahres-Mortalität, zeigte kein signifikant schlechteres Outcome der LVAD-Patienten [69]. Eine Therapie mittels LVAD ist einem rein konservativem Therapieregime mit optimaler medikamentöser Therapie im Hinblick auf die Mortalität deutlich überlegen (siehe Abb. 3). Die LVAD-Systeme stellen eine immer bessere Alternative zu der Herztransplantation dar und bieten auch für Patienten, die nicht für eine solche geeignet sind, eine gute Therapieoption.



**Abb. 3: Vergleich der 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten zwischen Herztransplantation, linksventrikulärem Unterstützungssystem und konservativem Therapiepfad in Form von optimaler medikamentöser Therapie.** HTX: Herztransplantation; LVAD: *left ventricular assist device*; OMT: Optimale medikamentöse Therapie [58, 70-72].

#### 1.2.2.4 Komplikationen

Neben vielen positiven Aspekten geht die Implantation eines CF-LVADs allerdings auch mit einigen möglichen Komplikationen einher. Zu den Haupttodesursachen in den ersten sechs Monaten nach Implantation zählen Rechtsherzversagen, multisystemisches Organversagen und neurologische Ereignisse. 48 Monate nach Implantation zählen Infektionen, multisystemisches Organversagen und neurologische Ereignisse zu den Haupttodesursachen [52]. Neben den Vorherigen stellen ein erhöhtes Thrombose- und Blutungsrisiko weitere mögliche Komplikationen von CF-LVADs dar [52, 73-75].

#### 1.2.2.5 Medikation unter LVAD-Therapie

Bei LVAD-Patienten ist eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zur Prävention von Pumpenthrombosen und thromboembolischen Ereignissen empfohlen. Ziel ist hierbei eine Einstellung anhand der *International Normalized Ratio* (INR) auf 2,0-3,0 je nach Gerätetyp und Empfehlungen des Herstellers (*HeartMate II™* & *HeartMate III™* jeweils mit einem Ziel von 2,0-3,0) [76, 77].

Neben der Therapie mittels oraler Antikoagulation besteht zudem die Empfehlung zu einer plättchenhemmenden Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS). Die

empfohlenen Dosierungen bewegten sich hierbei zwischen 81 und 325 Milligramm (mg) pro Tag [78]. In der aktuellen Leitlinie werden niedrige Dosierungen für die beiden Haupttypen an LVADs (*HeartMate II™* & *HeartMate III™*) in Form von 81-100 mg pro Tag empfohlen. Für die *HeartWare™* (HVAD™) Systeme besteht weiterhin die Empfehlung zur hochdosierten ASS-Therapie mit 325 mg pro Tag [77]. Da Blutungen nach wie vor eine Hauptkomplikation im Rahmen der LVAD-Therapie darstellen, ist eine zu starke Blutverdünnung kritisch zu betrachten. In diesem Zusammenhang haben einige Studien die alleinige Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten untersucht ohne die Hinzunahme von ASS. Hierbei schien eine alleinige Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten nicht mit einem erhöhten Risiko für Pumpenthrombosen, ischämische Schlaganfälle oder Tod einherzugehen. Zudem könnte eine alleinige Therapie ohne ASS zu einer verringerten Inzidenz von größeren Blutungen führen [79-82].

Bezüglich einer Fortsetzung der Herzinsuffizienz-Medikation bei Patienten unter LVAD-Therapie gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine klaren Empfehlungen in den Leitlinien. Diesbezüglich wird eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern bei Auftreten von Tachyarrhythmien und zur Einstellung bei hypertensiven Blutdruckwerten empfohlen. Eine ähnliche Empfehlung gilt für die Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB. MRA werden grundsätzlich bei Patienten mit guter Nierenfunktion empfohlen sollte eine adäquate Kalium-Kontrolle schwer zu erzielen sein. Diuretika werden ebenfalls bei inadäquater Volumenkontrolle empfohlen [78]. In diesem Zusammenhang zeigte die retrospektive multizentrische Analyse von McCullough et al., dass LVAD-Patienten die mit einem  $\beta$ -Blocker, ARB/ACE-Hemmer oder MRA therapiert wurden eine gesteigerte Lebensqualität und ein insgesamt besseres Outcome verzeichneten. Dieser Effekt zeigte sich besonders bei Patienten die unter einer Kombinationstherapie bestehend aus allen drei Medikamentengruppen standen [83].

## **1.3 Körperliches Training**

### **1.3.1 Allgemeine Empfehlungen**

Körperliche Aktivität ist bereits seit langem ein wichtiger Baustein in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären, metabolischen und psychischen Erkrankungen. Laut den aktuellen Empfehlungen der World Health Organization (WHO) sollten Erwachsene pro Woche 150 Minuten aerobe sportliche Aktivitäten mit moderater Intensität betreiben. Alternativ wird bei hoher Intensität eine Dauer von 75 Minuten empfohlen. Um einen zusätzlichen positiven Effekt für die Gesundheit zu erzielen, empfiehlt die WHO sogar die angegebenen Zeiten zu verdoppeln (also 300 Minuten bei moderater oder 150 Minuten bei hoher Intensität). Zudem wird Krafttraining an zwei oder mehr Tagen pro Woche empfohlen, um die großen Muskelgruppen zu stärken [84]. Ab einem Alter von 65 sollten die Trainingseinheiten außerdem um Balanceübungen, unter anderem zur Prävention von Stürzen, ergänzt werden.

Körperliche Inaktivität führt zu einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen, T2DM, Kolon- und Brustkarzinomen und einer Verkürzung der Lebenserwartung [85]. In der Primärprävention senkt körperliches Training die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen, fördert die mentale Gesundheit und wirkt sich zudem positiv auf das Gesamtüberleben aus [86-90]. Auch in der Sekundärprävention spielt körperliches Training eine immer größere Rolle. Bei chronischen Erkrankungen trägt körperliche Aktivität zu einer prognostischen Verbesserung bei und steigert die Lebensqualität der Patienten [91, 92]. Neben dem häufig beschriebenen aeroben Training hat allerdings auch Krafttraining einen positiven Effekt und geht mit einem reduzierten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher [93].

### **1.3.2 Körperliches Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

Laut den aktuellen Leitlinien der ESC für Sportkardiologie sind Sportprogramme für Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz unter optimaler medikamentöser Therapie empfohlen [94, 95]. Diese Empfehlung besteht sowohl für Ausdauer-, als auch für Krafttraining. Vor Beginn einer möglichen Trainingsintervention sollten Untersuchungen bezüglich der Schwere der Herzinsuffizienz und möglicher Kontraindikationen erfolgen (z.B. belastungsinduzierte Arrhythmien). Zu Beginn

sollten Trainingseinheiten in einem supervidierten Rahmen erfolgen, sowie im Verlauf um zugeschnittene Trainingseinheiten für zuhause ergänzt werden. Bei Einhaltung dieser Punkte wird das Risiko eines Trainings auch bei höherer Intensität oder bei schwerer erkrankten herzinsuffizienten Patienten als niedrig eingeschätzt [94].

In der groß angelegten randomisierten, multizentrischen "HF-ACTION"-Studie wurde eine Trainingsintervention mit herzinsuffizienten Patienten durchgeführt. Hierbei standen die Trainings- und die Kontrollgruppe unter einer optimalen medikamentösen Therapie, wobei die Trainingsgruppe zusätzlich in 36 supervidierten aeroben Trainingseinheiten begleitet wurde. Unerwünschte Ereignisse traten in der Trainingsgruppe nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Zudem konnte eine leichte Reduktion der Mortalität und der Hospitalisierungsrate der Trainingsgruppe nachgewiesen werden [96].

Durch körperliches Training kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Steigerung der Trainingskapazität und der Lebensqualität erreicht werden [2, 20, 97-100]. Zudem hat es einen positiven Einfluss auf die Gesamtmortalität und Hospitalisierungsraten [101, 102]. Auch hier gilt die Empfehlung sowohl für Ausdauer-, als auch für Krafttraining [94].

### **1.3.3 Körperliches Training bei Patienten nach Herztransplantation**

Auch für Patienten nach einer erfolgreichen Herztransplantation wird eine Teilnahme an sportlichen Rehabilitationen/Sportprogrammen empfohlen [94]. Das Training führt auch bei diesen Patienten zu einer besseren Trainingskapazität und scheint nicht mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse einherzugehen [103]. Zudem scheint das Training zu einem besseren Ergebnis im Hinblick auf die Hospitalisierungsraten und die Lebensdauer von Herztransplantierten zu führen [104, 105]. Auch hier spricht sich die ESC für sowohl Ausdauer-, als auch Krafttraining aus.

Das Ausmaß an Möglichkeiten, das ein körperliches Training bei Herztransplantierten birgt zeigte eindrucksvoll ein Patient der 27 Jahre nach seiner Herztransplantation erfolgreich am 118. Boston Marathon teilnahm und diesen unter den besten 75% abschloss [106].

### **1.3.4 Körperliches Training bei Patienten mit LVAD**

Für Patienten unter LVAD-Therapie gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine klaren Empfehlungen in Bezug auf körperliches Training oder kardiale Rehabilitationsmaßnahmen. In einigen kleineren Studien konnten bei Patienten unter LVAD-Therapie positive Effekte eines körperlichen Trainings in Form von einer verbesserten Trainingskapazität und einer gesteigerten Lebensqualität gezeigt werden. Die Aussagekraft dieser Studien war allerdings durch ihre kleinen Stichprobenzahlen und teils kontroversen Ergebnisse limitiert [107].

#### **1.3.4.1 Ex-VAD-Studie**

Im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, prospektiven Ex-VAD-Studie wurden insgesamt 54 Patienten unter LVAD-Therapie in einem Verhältnis von 2:1 auf eine Trainings- und einer Kontrollgruppe randomisiert. Die Trainingsgruppe führte eine 12 wöchige supervidierte Trainingsintervention bestehend aus Ausdauer-, Kraft- und Koordinationsübungen aus. Hierbei konnte gegenüber der Kontrollgruppe kein signifikanter Anstieg der peakVO<sub>2</sub> erreicht werden. Allerdings zeigte sich ein positiver Effekt auf die submaximale Trainingskapazität und die Lebensqualität der Patienten in der Trainingsgruppe. Während der Studie kam es zu keinem häufigeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der Trainingsgruppe [108].

### **1.3.5 Einfluss eines körperlichen Trainings auf die Insulinresistenz**

Trotz der vielseitig genutzten Therapieoption der LVADs (siehe 1.2.2.) und weiteren Fortschritten in der Therapie bleibt die Gesamtprognose der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz schlecht, weshalb das alleinige Betrachten der hämodynamischen Komponente dieses komplexen Krankheitsbildes nicht ausreicht. Metabolische Faktoren haben eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Progression und die Prognose der CHF. Hierbei hat sich die Entwicklung einer Insulinresistenz als intrinsischer Bestandteil der Pathophysiologie der CHF erwiesen, der ursächlich sowohl zu ihrer klinischen Symptomatik als auch zu ihrer Progression beiträgt. Neben Auswirkungen auf die Symptomatik hat eine Insulinresistenz zudem auch einen starken Einfluss auf die Prognose und die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate bei Patienten mit CHF (siehe 1.1.5). Daher

sollte bei Patienten mit CHF sowohl eine Verbesserung der Pumpfunktion als auch der metabolischen Faktoren angestrebt werden. Neben einem medikamentösen Ansatz wäre ebenfalls an eine Therapie mittels körperlichen Trainings zu denken.

Physische Inaktivität ist ein großer Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines T2DM. Eine gesteigerte Insulinresistenz geht mit einer beschleunigten Reduktion und dem Abbau von Muskelkraft einher. Körperliches Training führt zu einer geringeren Gesamtmortalität in Individuen mit Typ I oder II Diabetes mellitus [109]. Sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining führt zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität an Muskel-, Fett- und Lebergewebe [110].

Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass körperliches Training einen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität und somit die Glukoseregulation hat (siehe Tabelle 3) [111-113]. Bisher gibt es keine Studien, die diesen Zusammenhang spezifisch bei Patienten mit LVAD-Systemen untersucht haben.

Studie	n	Dauer (Wochen)	Art (A/K)	Einheiten pro Woche	Messung der IS/IR	Auswirkungen auf die IS
Illeamo et al. [111]	36	12	A	3	HOMA-IR	↑ (*)
Nishiyama et al. [114]	20	3	A	7	HOMA-IR	↑ (*)
Kemppainen et al. [112]	14	20	K	5	Clamp	↑
Sabelis et al. [115]	61	26	K	4	Clamp	↑ / ↔
Stevens et al. [113]	22	12	K	3	oGTT	↔

**Tabelle 3: Vergleich verschiedener Trainingsstudien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Hinblick auf die Auswirkung auf die Insulinsensitivität/-resistenz.** Hierbei bedeutet „↑“ eine Steigerung der Insulinsensitivität und „↔“ keine Veränderung gegenüber dem Studienbeginn. Signifikante Ergebnisse sind mit „(\*)“ gekennzeichnet. n: Stichprobengröße; A = Ausdauertraining; K: Kombinationstraining (Kraft- & Ausdauer); HOMA: *Homeostasis Model Assessment*; IR: Insulinresistenz; IS: Insulinsensitivität; Clamp: euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp-Test; oGTT: oraler Glukosetoleranztest.

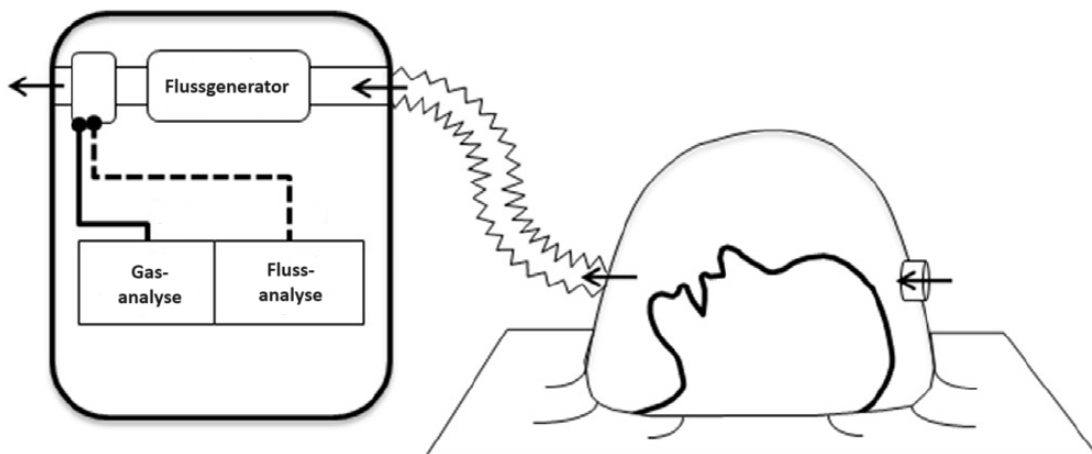
### **1.3.6 Einfluss eines körperlichen Trainings auf den Grundumsatz**

Adipositas ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Prävalenz einhergeht und das Risiko für T2DM, kardiovaskuläre Erkrankungen und Tumorerkrankungen drastisch erhöht [116, 117]. Hauptfaktoren, die zu einer Entwicklung von Übergewicht beitragen, sind eine hochkalorische Diät, genetische Faktoren und ein zu geringer Energieverbrauch. Der Energieverbrauch des Menschen setzt sich aus drei Hauptkomponenten zusammen: dem Grundumsatz, dem Energieverbrauch bei körperlicher Aktivität und dem thermischen Effekt von Nahrungsmitteln. Hierbei macht der Grundumsatz allein 60-70% des täglichen Energieverbrauchs aus [118]. Ein niedriger Grundumsatz ist ein Prädiktor für die Entstehung von Übergewicht und den damit einhergehenden Risiken [119, 120].

In diesem Zusammenhang macht die fettfreie Masse mit den größten Anteil bei der Zusammensetzung des Grundumsatzes aus. Die fettfreie Masse scheint hierbei positiv mit dem Grundumsatz zu korrelieren [121, 122]. Durch eine Erhöhung der fettfreien Masse z.B. im Rahmen einer Hypertrophie der Skelettmuskulatur kann durch eine Steigerung des metabolisch aktiven Gewebes auch ein höherer Grundumsatz erzielt werden [123-125]. Gleichzeitig ist die verringerte Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur ein Hauptprädiktor für die Entstehung von T2DM. Eine Hypertrophie der Muskelfasern hat positive Effekte auf den Blutzuckermetabolismus und die Energieregulation [122, 126].

#### **1.3.6.1 Indirekte Kalorimetrie**

Es gibt verschiedene Verfahren, um den Grundumsatz eines Individuums zu bestimmen. Zu diesen zählen primär die direkte und die indirekte Kalorimetrie, sowie nicht kalorimetrische Verfahren [127]. Die indirekte Kalorimetrie stellt den Goldstandard zur Messung des Grundumsatzes dar. Hierbei wird der Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) und die Kohlenstoffdioxidausscheidung ( $VCO_2$ ) des Körpers gemessen, um hieraus den Grundumsatz zu ermitteln. Bei spontan atmenden Patienten wird hierfür entweder eine Gesichtsmaske oder eine Canopy-Haube verwendet, um die inspirierte und expirierte Atemluft zu messen (siehe Abb. 4) [128].



**Abb. 4: Darstellung einer indirekten Kalorimetrie mittels Canopy-Haube.** Der Proband liegt im ruhenden Zustand unter der Canopy-Haube. Diese ist von einer Plastikfolie umgeben, um zu verhindern, dass von extern eindringende Luft die Messung verfälscht. Das Kalorimeter generiert über den Flussgenerator einen konstanten Flussstrom und so wird die Umgebungsluft in die Canopy-Haube gezogen. Die vom Patienten expirierete Luft „verdünnt“ sich mit der in der Haube befindlichen Umgebungsluft. Durch die fraktionierten Anteile von CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> in der analysierten Luft und dem konstanten Fluss kann der Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) und die Kohlenstoffdioxidausscheidung (VCO<sub>2</sub>) in Liter/Minute (l/min) errechnet werden. Diese können wiederum genutzt werden, um den Grundumsatz zu errechnen.

Für die Messung ist es wichtig, dass sich die Probanden in einem ruhenden Zustand befinden. Zudem sollten sie nüchtern sein, damit die Messung des Grundumsatzes nicht durch die Thermogenese der letzten Mahlzeit verfälscht wird. Die vom Kalorimeter kalkulierten Werte des Sauerstoffverbrauchs in l/min (VO<sub>2</sub>) und der Kohlenstoffdioxidausscheidung in l/min (VCO<sub>2</sub>) werden mittels der Formel von Weir genutzt, um den Grundumsatz zu ermitteln (siehe Abb. 5) [129].

$$\text{Energie (kcal/min)} = 3,9 \times \text{VO}_2 \text{ (l/min)} + 1,1 \times \text{VCO}_2 \text{ (l/min)}$$

**Abb. 5: Formel von Weir zur Berechnung des Grundumsatzes auf Basis des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlenstoffdioxidausscheidung über die Atemluft** [130]. Kcal/min: Kilokalorien/Minute; l/min: Liter/Minute; VO<sub>2</sub>: Sauerstoffverbrauch in Liter pro Minute; VCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidausscheidung in Liter pro Minute.

Durch körperliches Training kann eine Steigerung der fettfreien Masse erzielt werden und so der Grundumsatz gesteigert werden. Im Hinblick auf die Trainingsart liefert die bisherige Studienlage zum Teil konträre Ergebnisse, der Effekt scheint jedoch primär durch ein isoliertes Krafttraining erzielt zu werden [131-133]. In Studien mit kombinierten Trainingsansätzen aus Ausdauer- und Krafttraining oder isoliertem Ausdauertraining konnte kein Anstieg des

Grundumsatzes erzielt werden [134-139]. Inwiefern sich ein körperliches Training auf den Grundumsatz bei LVAD-Patienten auswirkt, wurde bisher nicht untersucht.

## **1.4 Hypothesen und Ziele der Arbeit**

Das Ziel der multizentrischen Ex-VAD-Studie bestand in der Etablierung eines kombinierten Kraft-, Ausdauer- und Koordinationstrainings bei LVAD-Patienten. Hierbei sollte ein positiver Einfluss dieses Trainings auf die Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und letztlich auch Rehospitalisierungsraten, Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden (siehe 1.3.4.1).

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten sind Teil einer Subgruppenanalyse am Studienstandort Düsseldorf. Hier soll der positive Einfluss dieses kombinierten Kraft-, Ausdauer- und Koordinationstrainings bei LVAD-Patienten auf den Insulinstoffwechsel und den Grundumsatz untersucht werden. Folgende Hypothesen sollten zu diesem Zweck im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden:

Ein 12-wöchiges kombiniertes Kraft-, Ausdauer- und Koordinationstraining bei Patienten unter LVAD-Therapie

- I. bewirkt eine Reduktion der pathologischen Insulinresistenz bzw. eine Steigerung der Insulinsensitivität.
- II. führt zu einer Erhöhung des Gesamtumsatzes durch Steigerung des Grundumsatzes.
- III. ist ohne erhöhtes Risiko von unerwünschten Ereignissen durchführbar.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Chemikalien und Arzneimittel

Bezeichnung	Artikel	Hersteller
300 ml Glukoselösung entsprechend 75 g wasserfreier Glukose	Accu-Chek® Dextrose O.G- T. 300 ml	Roche Pharma AG
Isotonische Natriumchloridlösung 0,9%	NaCl 0,9% Fresenius (Isotonische Kochsalzlösung) 10 ml	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Orlistat	Xenical® 120 mg	Roche Pharma AG
Hände- Desinfektionsmittel	BODE Sterillium® classic pure Händedesinfektion 1000 ml	Paul Hartmann AG
Hautantiseptikum	Cutasept® F Haut- Desinfiziens 250 ml	Paul Hartmann AG

Tabelle 4: Chemikalien und Arzneimittel.

#### 2.1.2 Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung	Artikel	Hersteller
Serumröhrchen 5 ml	BD Vacutainer® SST II Advance Röhrchen, 5 ml	Becton Dickinson GmbH
Serumröhrchen 3,5 ml	BD Vacutainer® SST II Advance Röhrchen, 3,5 ml	Becton Dickinson GmbH
EDTA Blutbild-Röhrchen 3 ml	BD Vacutainer® EDTA Plus Röhrchen, 3 ml, 5,4 ml K2 EDTA	Becton Dickinson GmbH
Natrium-Citrat Gerinnungsröhrchen 2,7 ml	BD Vacutainer® Plus Gerinnungsröhrchen, 2,7 ml	Becton Dickinson GmbH
Probengefäß 1,3 ml	Micro Probengefäß Fluorid/Heparin mit Schaubverschluss, 1,3 ml	SARSTEDT AG & Co. KG

Probengefäß 2 ml	Cryovials® freistehendes Probengefäß mit Außengewinde und Silikon Dichtungsscheibe, 2 ml	Biozym Scientific GmbH
Cap-Insert für Probengefäß	Cryovials® Cap-Insert, grün	Biozym Scientific GmbH
Sicherheitsvenenverweilkanüle	Vasofix® Safety, Sicherheitsvenenverweilkanüle mit Injektionsport, 20G, rosa	B. Braun SE
Kanülenpflaster	APPLICA I.V. 100 Kanülenpflaster mit Saugpolster	Smith Nephew GmbH
Adapter	BD Vacutainer® Luer-Adapter	Becton Dickinson GmbH
Einmalhalter aus Kunststoff	BD Vacutainer® Einmalhalter aus Kunststoff	Becton Dickinson GmbH
Einmalspritze 2 ml	Braun Injekt® Luer Solo 2-teilige Einmalspritze 2 ml	B. Braun SE
Einmalspritze 5 ml	Braun Injekt® Luer Solo 2-teilige Einmalspritze 5 ml	B. Braun SE
Einmalspritze 10 ml	Braun Injekt® Luer Solo 2-teilige Einmalspritze 10 ml	B. Braun SE
Dreiwegehahn	Discofix®-3 Dreiwegehahn	B. Braun SE
Combi-Stopper	Combi-Stopper Verschlusskonus, blau, B. Braun	B. Braun SE
Pflasterrolle	3M® Transpore® Kunststoffpflaster 2,5 cm x 9,1 m	3M Deutschland GmbH
Zellstofftupfer	Pur-Zellin® Zellstofftupfer 4 x 5 cm gebrauchsfertig vorgestanzt auf der Rolle	Paul Hartmann AG

Untersuchungs- handschuhe	Adamex® Atlantis Untersuchungshandschuhe Nitril	Megine Industries
Pipettenspitzen	epT.I.P.S.® Standard 50- 1000 µL	Eppendorf SE
Entsorgungsbeutel	Entsorgungsbeutel SEKUROKA® aus PP, 40 µm, 200 x 300 mm	Carl Roth GmbH + Co. KG
Kalibriergas 1	560 L, 20% O <sub>2</sub> , 0,75% CO <sub>2</sub> , balance N <sub>2</sub>	Carefusion Germany GmbH
Kalibriergas 2	560 L, 26% O <sub>2</sub> , balance N <sub>2</sub>	Carefusion Germany GmbH
Stickstoff	ALPHAGAZ 1 Stickstoff (N <sub>2</sub> ) Zylinder 10 L, 200 bar, REF. P0271S10R2A001	Air Liquide Deutschland GmbH
Kohlendioxid N45	Kohlendioxid N45 Zylinder 10 L, REF. P0760S10R0A001	Air Liquide Deutschland GmbH

**Tabelle 5: Verbrauchsmaterialien.**

### 2.1.3 Geräte & weitere Materialien

<b>Bezeichnung</b>	<b>Artikel</b>	<b>Hersteller</b>
Pipette	Eppendorf Research® plus, Mechanische Luftpolsterpipette, 100-1000 µL, blau	Eppendorf SE
Stauschlauch	Roeser Venenstauer classic	ROESER Medical GmbH
Atemgasschlauch	Atemgasschlauch blau	Carefusion Germany GmbH
Haube	Canopy kit adult	Carefusion Germany GmbH
Ständer für Blutröhrchen	SP Bel-Art no-wire test tube rack, blau	Bel-Art Products – SP Scienceware

Eisbehälter	Eisbehälter True North® blau, 4l	Carl Roth GmbH + Co. KG
Patientenbett mit verstellbarem Fuß- & Kopfteil	Proma Reha Titan	Proma Reha, s.r.o.
Blutglukosemessgerät	Biosen C-line Glukose- und Laktatmessgerät	EKF Diagnostics
Encore	Carefusion Vmax® Encore 29n Analyzer	Carefusion Germany GmbH
Digitaler Druckregler	Analyt-MTC Digitaler Druckregler	ANALYT-MTC Messtechnik GmbH
Zentrifuge	Allegra X-12R Zentrifuge	Beckman Coulter
Immulite	Immulite 2000 Xpi Immunoassay-System	Siemens Healthcare GmbH
Cobas	Roche cobas® c 311 analyzer	Roche Diagnostics International AG
Fahrradergometer	Technogym® Excite 700 Bike	Technogym Germany GmbH
Beinpresse	Compass® 600 Funktionsstemme mit smart assist Feedback-Training	Proxomed Medizintechnik GmbH
Beinstrecker/-beuger	Compass® 600 Beinstrecker-/beuger mit smart assist Feedback- Training	Proxomed Medizintechnik GmbH
Brustpresse/Ruderzug	Compass® 600 Brustpresse/Ruderzug mit smart assist Feedback- Training	Proxomed Medizintechnik GmbH
Kabelzug für Bizeps- und Trizepsübungen	Compass® MTT S1 MED. explosive	Proxomed Medizintechnik GmbH

**Tabelle 6: Geräte und weitere Materialien.**

## 2.1.4 Software

Software	Hersteller
Microsoft Word 365	Microsoft Corporation
Microsoft Excel 365	Microsoft Corporation
IBM SPSS Statistics Version 29.0.0.0	IBM Corporation
GraphPad Prism Version 9.5.1	GraphPad Software

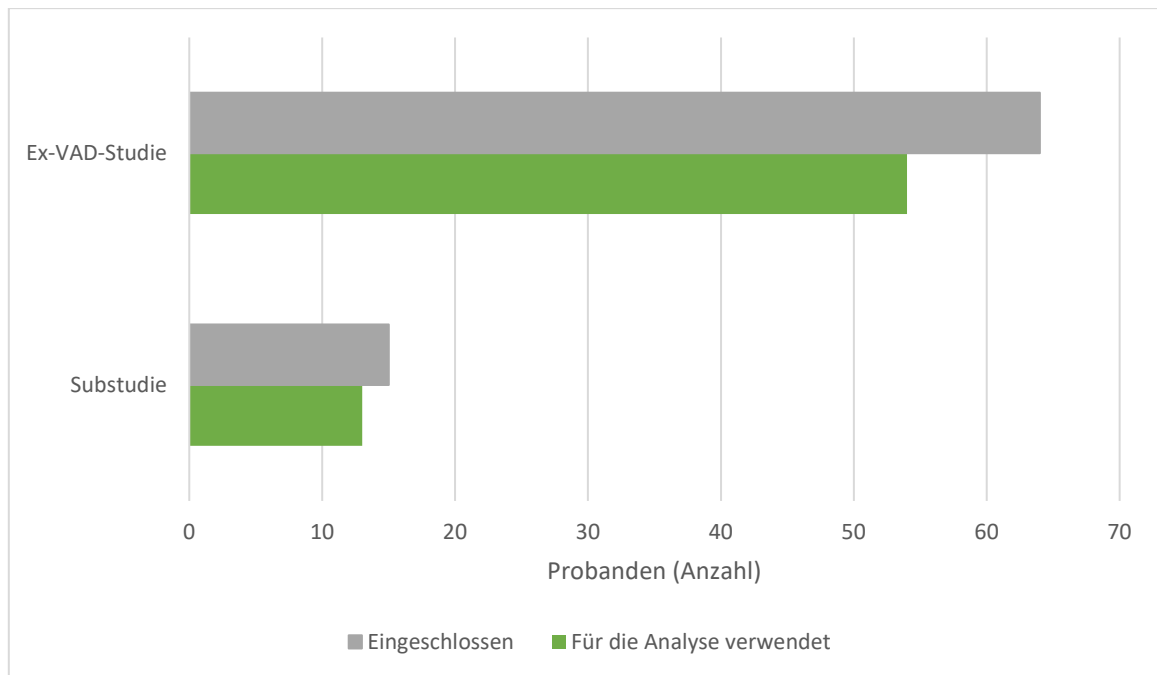
Tabelle 7: Software.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Studiendesign

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat die Untersuchungen der multizentrischen Ex-VAD-Studie am Studienstandort Düsseldorf am 06.12.2018 genehmigt (Studiennummer: 2018-55\_2-Zweitvotum und 2018-55\_1-Zweitvotum). Für die Durchführung der vorgestellten Analysen im Rahmen der Substudie liegt ein Ethikvotum mit der Studiennummer 2018-55\_Non-substantial Amendment vor. Alle studienbezogenen Untersuchungen stehen in Einklang mit den Statuten der Deklaration von Helsinki der *World Medical Association*. Alle Patienten gaben, nach Aufklärung durch einen Studienarzt, ihre informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

In dieser kontrollierten, randomisierten Subgruppenanalyse der Ex-VAD-Studie wurden prospektiv Daten von zwei Studiengruppen erhoben, um unter anderem die Auswirkung von körperlichem Training auf den Grundumsatz und die Insulinresistenz/-sensitivität bei Patienten mit LVAD-System zu untersuchen. Die Studie umfasst eine Kohorte von 15 Patienten, die mit einem Verhältnis von 2:1 randomisiert werden. Somit befinden sich 10 Probanden in der Trainings- und 5 Probanden in der Kontrollgruppe (siehe Abb. 6).



**Abb. 6: Vergleich zwischen den eingeschlossenen und für die Analyse verwendeten Probanden im Rahmen der Ex-VAD-Studie und der von uns durchgeführten Subgruppenanalyse.** Hierbei wurden in der Ex-VAD-Studie 64 Probanden eingeschlossen und 54 für die Analyse verwendet. In der Subgruppenanalyse schlossen wir 15 Probanden ein und verwendeten 13 für die Analyse.

## 2.2.2 Rekrutierung und Probandenkollektiv

Patienten, die an der Ex-VAD Studie teilnahmen, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Chronische endgradige systolische Herzinsuffizienz
- Stabil unter der Therapie mit einem LVAD-System (siehe Unterpunkte)
  - Keine großen Veränderungen im Therapieregime in den letzten vier Wochen:
    - Keine neuen krankheitsmodifizierenden Medikamente (ACE-I, Angiotensinrezeptorblocker (ARB), ARNI,  $\beta$ -Blocker)
    - Keine Veränderungen der Dosierung der krankheitsmodifizierenden Medikamente größer als 50% (Ausnahme: Diuretika)
    - Keine Einleitung einer kardialen Rehabilitation für mindestens vier Wochen
  - $\geq$  3 Monate nach LVAD-Implantation

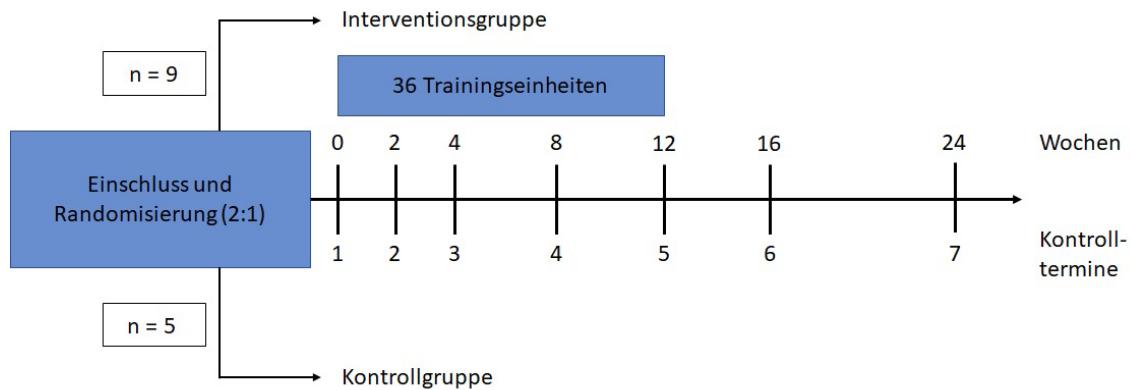
- Erwartete Weiterführung der LVAD-Therapie für mindestens drei Monate nach Rekrutierung in die Studie
- Fähigkeit an der Studie gemäß dem Studienprotokoll teilzunehmen
- Fähigkeit sich für eine Teilnahme an der Studie auszusprechen
- Unterschriebene informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

Des Weiteren durfte keines der folgenden Ausschlusskriterien zutreffen:

- Akute Erkrankung die kein Training zulässt, einschließlich instabiler Herzinsuffizienz, akuter Myokarditis, akuter Perikarditis und Schlaganfall
- Nicht therapierte lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien
- Nicht adäquat therapierte arterielle Hypertonie
- Intrakardiale Thromben
- Unfähigkeit einen kardiopulmonales Test-Training für mindestens eine Minute bei 20 Watt durchzuführen
- Nicht adäquat therapierter Diabetes
- Nicht adäquat therapierte Nierenerkrankung
- Kürzlich aufgetretene Embolie
- Gleichzeitige, kontinuierliche oder intermittierende Therapie mit Dobutamin
- Komplexe ventrikuläre Arrhythmien die in Ruhe oder bei Anstrengung auftreten
- Herzfrequenz von >100 Schläge pro Minute in Rückenlage
- Schwere pulmonale Instabilität
- Hämodynamisch relevante Gefäßerkrankungen
- Signifikante Änderungen der kardiovaskulären Medikation in den letzten Wochen (siehe Einschlusskriterien)
- Schwere Anämie (Hämoglobin < 8 g/dl)
  - Patienten mit einer mittelgradigen Anämie (Hämoglobin < 11 g/dl) können eingeschlossen werden, wenn der klinische Zustand stabil ist
- Klinisch relevante muskuloskelettale Erkrankungen

## 2.2.3 Studienablauf

Nach Einschluss in die Studie erfolgte eine computergesteuerte 2:1-Randomisierung der Probanden in eine Trainings- (2) und eine Kontrollgruppe (1). Beide Gruppen durchliefen in einem Zeitraum von 24 Wochen insgesamt sieben Kontrolltermine (siehe Abb. 7).



**Abb. 7: Detaillierte Ansicht des Studienablaufs sowie eine Einteilung der Kontrolltermine nach Wochen.** Unterscheidung zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Die Kontrollen 1, 5 und 7 zu den Zeitpunkten 0 Wochen (vor der Trainingsintervention), 12 Wochen (nach der Trainingsintervention) und 24 Wochen (nach dem Detraining) umfassten jeweils drei Tage, an denen die Patienten mehrere Untersuchungen durchliefen. Die Kontrollen 2, 3, 4 und 6 fanden zu den Zeitpunkten 2, 4, 8 und 16 Wochen nach Einschluss statt. Hierbei handelte es sich primär um Sicherheitskontrollen, bei denen die aktuelle Symptomlast, Routinelaborparameter, der Blutdruck und ein 12-Kanal EKG erhoben wurden.

### 2.2.3.1 Körperliches Training

Die Probanden, die zufällig der Interventionsgruppe zugeteilt wurden, absolvierten im Rahmen der Studie ein 12 wöchiges Ausdauer-, Kraft- und Koordinationstraining. Hierbei starteten die Patienten spätestens 7 Tage nach der Randomisierung mit der Trainingsintervention.

Das Ausdauertraining, an dem die Probanden partizipierten, erstreckte sich jeweils über einen Zeitraum von 12 Wochen und fand in diesem Rahmen an drei Tagen pro Woche auf Fahrradergometern statt. Das Training startete mit einer moderaten Belastung, stieg im Verlauf der 12 Wochen aber kontinuierlich in Intensität und Dauer an. Die Anfangsbelastung richtete sich nach den in der Spiroergometrie ermittelten Werte, die am ersten Kontrolltermin stattfand. Beginnend mit 80-100% der Arbeitsbelastung (Watt) bei der ermittelten VT1 (anaeroben Schwelle) oder der Arbeitsbelastung bei 50-60% der VO2-Reserve (falls die VT1 nicht zuverlässig bestimmt werden konnte), wurden die Intensitäten schrittweise nach subjektiver Bewertung der wahrgenommenen Anstrengung (Borg-Skala – siehe Abb. 8) erhöht.

Wert auf der Skala	Subjektives Empfinden
6	
7	Extrem leicht
8	
9	Sehr leicht
10	
11	Leicht
12	
13	Etwas anstrengend
14	
15	Anstrengend
16	
17	Sehr anstrengend
18	
19	Extrem anstrengend

**Abb. 8: Borg-Skala zur Einschätzung der subjektiven Belastungsintensität.**

Die Belastung sollte hierbei stets in einem Bereich von 12-15 auf der Borg-Skala liegen. Zu Beginn der Intervention führen die Patienten über einen Zeitraum von 20 Minuten auf dem Fahrradergometer, der im Verlauf der zwölf Wochen auf bis zu 60 Minuten gesteigert wurde. Jede Einheit des Ausdauertrainings schloss eine jeweils 5-minütige Aufwärm- und *Cool-Down*-Phase mit ein. Die Intensität des Trainings wurde konstant anhand der Arbeitsbelastung (Watt) und der Borg-Skala überprüft.

Nach vier Wochen wurde das Ausdauertraining zusätzlich um ein auf die Probanden zugeschnittenes Krafttraining erweitert. Vor Beginn des Krafttrainings wurden die Probanden einzeln in den verschiedenen Übungen eingewiesen und führten diese mit einer geringen Gewichtsbelastung aus, um eine Gewöhnung an die Übungsabläufe zu ermöglichen und Verletzungsrisiken zu minimieren. Die Intensität des Krafttrainings wurde hierbei abhängig von dem jeweiligen Ein-Wiederholungs-Maximum (1-RM) der Probanden festgelegt. Dieses wurde in der vierten Trainingswoche während der dritten Trainingseinheit mittels eines Maximalkrafttests erhoben. Dafür wurde pro Gerät ein Gewicht ermittelt, welches maximal 10 mal von dem jeweiligen Probanden bewältigt werden konnte. Mittels der in Abb. 9 dargestellten Formel nach Brzycki (1993) wurde dann das 1-RM berechnet.

$$\text{Errechnete 1 - RM (in kg)} = \frac{\text{Gewicht (in kg)}}{1,0278 - (0,0278 * \text{Wiederholungszahl})}$$

**Abb. 9: Berechnung des Ein-Wiederholungs-Maximums (1-RM) nach Brzycki [1].**

Zielintensitäten des Krafttrainings waren 10-30% des 1-RM für Übungen der oberen Extremität und des Rumpfes, sowie 30-50% des 1-RM für Übungen der unteren Extremität. Bei jeder Übung absolvierten die Probanden zwischen 10 und 15 Wiederholungen. Nach Abschluss eines Satzes erfolgte eine Pause mit einer Dauer von 90 Sekunden. Die Intensität des Krafttrainings und die Satzanzahl pro Übung stieg im Verlauf der 12 wöchigen Trainingsintervention weiter an (siehe Tabelle 9). Das Krafttraining wurde von den Probanden im Anschluss an das Ausdauertraining des jeweiligen Trainingstages absolviert. Standardmäßig gehörten zum Krafttraining eine Brustpresse (siehe Abb. 10), Ruderzug, Beinpresse (siehe Abb. 11), Beinstrecker (siehe Abb. 12), Beinbeuger, sowie eine Trizeps- und Bizepsübung.



**Abb. 10: LVAD-Patient bei der Durchführung des Krafttrainings an der Brustpresse. Das Gesicht des Patienten wurde aus Datenschutzgründen unkenntlich gemacht.**



**Abb. 11: LVAD-Patient bei der Durchführung des Krafttrainings an der Beinpresse. Das Gesicht des Patienten wurde aus Datenschutzgründen unkenntlich gemacht.**



**Abb. 12: LVAD-Patient bei der Durchführung des Krafttrainings an dem Beinstrecker.** Das Gesicht des Patienten wurde aus Datenschutzgründen unkenntlich gemacht.

Neben dem Ausdauer- und Krafttraining partizipierten die Probanden zusätzlich an 6-10 freien Übungen pro Trainingseinheit. Diese zielten darauf ab die Beweglichkeit, die Balance und die Koordination der Probanden zu erhöhen. Die jeweiligen Übungen wurden bei jedem Training neu aus einem Übungskatalog ausgewählt, wobei jede Übungsgruppe mit mindestens einer Übung enthalten sein musste.

Woche	Ausdauertraining (3 Mal pro Woche)		Krafttraining (3 Mal pro Woche)				Freie Übungen
	Dauer (min)	Borg	Prozent der 1-RM (obere Extremität)	Prozent der 1-RM (untere Extremität)	Sätze	Wiederholungen	Beweglichkeit, Balance, Koordination
1	20	12					6 Übungen
2	30	13					10 Übungen
3-4	40	14					10 Übungen
5	55	14	10	30	1	10	10 Übungen
6-8	55	15	20	40	2	12	10 Übungen
9-12	60	15	30	50	2	15	10 Übungen

**Tabelle 8: Detaillierte Übersicht des Trainingsprogramms an dem die Probanden der Interventionsgruppe der Ex-VAD-Studie laut Studienprotokoll teilnahmen.** In der Zeitvorgabe des Ausdauertrainings sind die Aufwärm- und Cool-Down-Phasen bereits enthalten. Die Werte nach Borg sind der Borg-Skala in Abbildung 8 zu entnehmen.

### 2.2.3.2 Oraler Glukose-Toleranztest

Bei allen Probanden mit einem HbA1c < 9%, einer Nüchtern-Blutglukose von  $\leq 170$  mg/dL und ohne Therapie mit Insulin wurde ein oraler Glukose-Toleranztest (oGTT) im Rahmen der Studie durchgeführt, wenn sie diesem zustimmten. Der oGTT fand jeweils zu den Kontrollterminen 1, 5 und 7 eine Woche nach den entsprechenden Untersuchungen der Ex-VAD-Studie statt. Vor Durchführung des Tests wurde dem nüchternen Probanden eine periphere Venenverweilkanüle angelegt. Die zu Beginn und im Verlauf des Tests durchgeführten Blutentnahmen erfolgten über diesen peripheren Venenkatheter (PVK). 15 Minuten vor Beginn des Tests erfolgte eine erste Blutentnahme bei den Patienten zur Plasma- und Serumanalyse (siehe Tabelle 10), sowie zur ersten Bestimmung der Nüchternglukose, -insulin, C-Peptid- und FFA-Werte. Weitere Entnahmen für Glukose, Insulin, C-Peptid und FFA erfolgten zu den Minuten -1, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 (siehe Tabelle 11). Die Probanden wurden nach der zweiten basalen Blutentnahme gebeten die 300ml Glukoselösung, entsprechend 75mg wasserfreier Glukose, vollständig innerhalb von maximal 5 Minuten zu trinken. Zur Vermeidung einer Verdünnung wurden vor jeder Blutentnahme 1,5 ml Blut aus dem PVK verworfen. Anschließend wurde der Katheter nach jeder Entnahme mit 5 ml 0,9-%iger Natriumchloridlösung gespült. Wenn es im Verlauf des Tests zu einem Verschluss des peripheren Venenkatheters kam, wurde ein neuer PVK gelegt.

<b>Probengefäß</b>	<b>Bestimmte Parameter</b>
5,0 ml Serum	Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Magnesium, Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT), Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Cholinesterase, Lipase, Triglyceride, Cholesterin, <i>low density lipoprotein</i> , <i>high density lipoprotein</i> , Laktatdehydrogenase, Creatin-Kinase,

	Gesamt-Eiweiß, Eisen, hochsensitives C-reaktives Protein, freies Thyroxin, Thyrotropin (TSH) basal
3,0 ml EDTA-Plasma	Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC), Thrombozyten, HbA1c nach der <i>International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)</i> und dem <i>National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)</i>
2,7 ml Citrat-Plasma	Quick, International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT)

**Tabelle 9:** Auflistung der bestimmten Parameter im Rahmen der Plasma- und Serumanalyse.

Probengefäß	Blutmenge	Bestimmte Parameter
1,3 ml Flourid-Heparin	1 ml	Blutglukose
3,5 ml Serum	2 ml	Insulin, C-Peptid
2 ml Probengefäß mit Gemisch aus 1µg Orlistat und 20µl Na-EDTA	1 ml	Freie Fettsäuren (FFA)

**Tabelle 10:** Auflistung der zu Beginn des oGTTs und im Verlauf repetitiv bestimmten Parameter.

### 2.2.3.3 Ermittlung der Insulinresistenz und der Insulinsensitivität

#### 2.2.3.3.1 Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Zur Berechnung der Insulinresistenz (IR) wird das *Homeostasis Model Assessment (HOMA)* verwendet. Hierbei wurde die Insulinresistenz mittels Nüchternglukose und Nüchterninsulin, sowie Nüchternglukose und C-Peptid mit

Hilfe des modifizierten HOMA2-Rechners von Levy et. al. ermittelt [140, 141]. Hierzu wurden die jeweiligen Mittelwerte der -15 und -1 Messungen gebildet.

#### **2.2.3.3.2 Oral Glucose Insulin Sensitivity (OGIS)**

Der hyperinsulinämische euglykämische Clamp gilt als Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität [142]. Jedoch ist dieser Test aufgrund seines aufwendigen und invasiven Charakters für viele Studiendesigns nicht geeignet. Eine Alternative dazu stellt die Berechnung des *Oral Glucose Insulin Sensitivity* (OGIS)-Index dar [143]. Der OGIS nutzt Parameter aus einem oralen Glukose-Toleranztest (oGTT), um die Insulinsensitivität adäquat zu bestimmen und ist in seiner Genauigkeit mit dem hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp vergleichbar. In dieser Studie wurden die Parameter des zweistündigen oGTTs verwendet, um den OGIS zu berechnen.

#### **2.2.3.4 Indirekte Kalorimetrie**

Die indirekte Kalorimetrie wurde ebenfalls zu den Kontrollterminen 1, 5 und 7 durchgeführt und fand unmittelbar vor dem oGTT statt. Hierbei wurde dem auf einem Patientenbett liegenden Probanden eine durchsichtige Haube über den Kopf gelegt, sodass eine störfreie Atemgasanalyse über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen konnte. Die ersten 10 Minuten der Untersuchung wurden zur Eingewöhnung und zur Sicherung der Atembeständigkeit nicht berücksichtigt. Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten, ruhigen Raum statt, die Raumtemperatur betrug während der Messungen zwischen 22-24 °C. Über die Raten des Sauerstoffverbrauchs (VO<sub>2</sub>) und der Kohlendioxidproduktion (VCO<sub>2</sub>) in vivo konnte so der Ganzkörper-Energieumsatz ermittelt werden. Aufgrund inhärenter Gerätevariabilitäten wurde zur Sicherung der Richtigkeit der Ergebnisse eine individuelle Rekalibration mittels Reinstgasen durchgeführt.

#### **2.2.4 Unerwünschte Ereignisse**

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter den Probanden wurde immer nach einem standardisierten Schema dokumentiert. Die Intensität wurde je nach Schweregrad in die folgenden Kategorien eingeteilt: „mild“, „moderat“, „schwer“, „lebensbedrohlich“ und „Tod“. Bei einer Klassifizierung als „schwer“, „lebensbedrohlich“ oder „Tod“ wurde das unerwünschte Ereignis als schwerwiegend betitelt. Für den zeitlichen Zusammenhang des unerwünschten

Ereignisses mit der Trainingsintervention gab es vier weitere Gruppen: „während des Trainings“, „< 2h nach dem Training“, „am selben Tag, aber >2h nach dem Training“ und „an einem Tag ohne Training“. Ebenfalls dokumentiert wurde die Therapiebedürftigkeit des unerwünschten Ereignisses und ob ein direkter Zusammenhang mit der Trainingsintervention wahrscheinlich ist.

## **2.2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Softwareprogramm IBM SPSS Statistics Version 29.0.0.0 und GraphPad Prism Version 9.5.1. Sämtliche Graphen und Tabellen wurden mit GraphPad Prism und Microsoft Excel erstellt. Die Werte in Tabellen werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und Anzahl (%) angegeben. Soweit nicht anders beschrieben, werden die Werte in Abbildungen ebenfalls als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Vor der Durchführung von statistischen Tests wurden die entsprechenden Parameter jeweils nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk auf Normalverteilung geprüft. Die Signifikanz wurde jeweils mittels einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung ermittelt. Um eine Alphafehler-Kumulierung zu vermeiden, wurde eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Musste die Normalverteilungsannahme verworfen werden, wurden als nicht parametrische Tests entweder der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben oder der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben genutzt. Bei allen Ergebnissen wurden p-Werte von  $<0,05$  als signifikant und p-Werte zwischen  $0,05$  und  $0,1$  als Tendenz gewertet.

Zur Analyse der Patientencharakteristika wurden für metrische Variablen *student* t-tests durchgeführt. Für ordinal oder nominal skalierte Variablen wurde der Fisher's Exact Test für kleine Stichproben genutzt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

#### 3.1.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 15 Probanden in die Studie eingeschlossen. Ein Proband widerrief noch vor Trainingsbeginn seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, weshalb in die Analyse der Daten nur 14 Probanden eingingen. Nach erfolgter 2:1 Randomisierung bestand die Trainingsgruppe aus 9 und die Kontrollgruppe aus 5 Probanden.

Hinsichtlich der demografischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe. Das Alter der Probanden der Trainingsgruppe betrug  $50,7 \pm 17,3$  Jahre. 100% der Studienteilnehmer waren männlich. Der BMI betrug  $31,0 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup> bei den Patienten der Trainingsgruppe. Die Patienten der Kontrollgruppe hatten ein Alter von  $65,2 \pm 9,2$  Jahre, einen BMI von  $34,1 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup> und waren ebenfalls zu 100% männlich (siehe Tabelle 12).

Bezüglich der LVAD-Konfiguration gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der häufigste Device-Typ war der *HeartMate III*<sup>TM</sup> mit 88,9% in der Trainingsgruppe und 80% in der Kontrollgruppe.

Die Pumpengeschwindigkeit der Trainingsgruppe betrug  $5222 \pm 896$  rpm mit einem Pumpenfluss von  $4,1 \pm 1,0$  l/min, die der Kontrollgruppe  $4760 \pm 1324$  rpm und  $3,7 \pm 0,5$  l/min. Der häufigste Transplantationsgrund in sowohl der Trainingsgruppe als auch der Kontrollgruppe war Bridge-To-Transplant (BTT) mit 77,8% und 60%.

Auch in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren und die klinischen Daten zeigte sich eine ähnliche Verteilung der beiden Gruppen. In der Trainingsgruppe litten 44,4% unter einer arteriellen Hypertonie, 22,2% der Probanden hatten ein Vorhofflimmern, 88,9% eine Herzklappenerkrankung und 33,3% eine KHK. Bei den Probanden der Kontrollgruppe wiesen 60% eine arterielle Hypertonie, 80% ein Vorhofflimmern, 60% eine Herzklappenerkrankung und ebenfalls 60% eine KHK auf. Ein Typ 2 Diabetes mellitus war bei 22,2% der Trainingsgruppe vorhanden, in der Kontrollgruppe hingegen bei 80% der Probanden. Bei den Patienten der

Trainingsgruppe gaben 44,4% an Raucher gewesen zu sein, in der Kontrollgruppe hatten 100% der Patienten geraucht.

Weitere Informationen bezüglich der Patientencharakteristika mit den entsprechenden p-Werten können der Tabelle 12 entnommen werden.

Parameter	Einheit	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe	p
n		9	5	
<b>Demografie</b>				
Alter	Jahre	50,7 ± 17,3	65,2 ± 9,2	0,095
Geschlecht	Männlich	9 (100)	5 (100)	0,999
BMI	kg/m <sup>2</sup>	31,0 ± 7,0	34,1 ± 6,5	0,386
<b>LVAD</b>				
Pumpen- geschwindigkeit	rpm	5222 ± 896	4760 ± 1324	0,141
Pumpenfluss	l/min	4,1 ± 1,0	3,7 ± 0,5	0,461
Transplantations- grund				
	BTT	7 (77,8)	3 (60)	0,580
	DT	2 (22,2)	2 (40)	0,580
<i>Device-Typ</i>				
	HeartMate III™	8 (88,9)	4 (80)	0,999
	HeartWare (HVAD™)	1 (11,1)	1 (20)	0,999
<b>Medizinische Daten</b>				
NYHA-Klasse				
	I	1 (11,1)	0 (0)	0,999
	II	5 (55,6)	5 (100)	0,221
	III	3 (33,3)	0 (0)	0,258
	IV	0 (0)	0 (0)	0,999
Arterielle Hypertonie		4 (44,4)	3 (60)	0,999
Pulmonale Hypertonie		1 (11,1)	0 (0)	0,999
(Z.n.) KHK		3 (33,3)	3 (60)	0,580
(Z.n.) ICM		2 (22,2)	2 (40)	0,580
(Z.n.) DCM		7 (77,8)	3 (60)	0,580
T2DM		2 (22,2)	4 (80)	0,091
Vorhofflimmern		2 (22,2)	4 (80)	0,091
Z.n. Myokardinfarkt		2 (22,2)	2 (40)	0,580
Herzklappen- erkrankung		8 (88,9)	3 (60)	0,506
pAVK		0 (0)	0 (0)	0,999
OSAS		1 (11,1)	1 (20)	0,999
Dyslipidämie		4 (44,4)	5 (100)	0,086

Hyperurikämie	6 (66,7)	3 (60)	0,999
COPD	1 (11,1)	1 (20)	0,999
(Z.n.)	4 (44,4)	5 (100)	0,086
Nikotinabusus			
<b>Medikation</b>			
Insulin	1 (11,1)	2 (40)	0,506
Orale Antidiabetika	1 (11,1)	2 (40)	0,506
Protonenpumpen- hemmer	8 (88,9)	5 (100)	0,999
ACE-Hemmer	6 (66,7)	1 (20)	0,266
ARB	0 (0)	1 (20)	0,385
Betablocker	9 (100)	5 (100)	0,999
ARNI	2 (22,2)	1 (20)	0,999
Schleifendiuretika	7 (77,8)	5 (100)	0,506
Aldosteron- antagonist	7 (77,8)	5 (100)	0,506
Calciumkanal- blocker	1 (11,1)	3 (60)	0,095
Amiodaron	1 (11,1)	0 (0)	0,999
Statine	6 (66,7)	4 (80)	0,999
Acetylsalicylsäure	6 (66,7)	5 (100)	0,258
PDE-5-Hemmer	3 (33,3)	4 (80)	0,266
Levothyroxin	1 (11,1)	2 (40)	0,506

**Tabelle 11:** Zeigt die Patientencharakteristika der Trainings- und Kontrollgruppe im Vergleich zueinander. Die Werte der metrischen Parameter sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die ordinal- und nominalskalierten Variablen sind als Anzahl (Prozent) angegeben. Die p-Werte der metrischen Variablen wurden bei gegebener Normalverteilungsannahme mit *student* T-Tests und ansonsten mittels Mann-Whitney-U-Tests ermittelt. Für ordinal- und nominalskalierte Variablen wurde aufgrund der kleinen Stichprobengröße der *Fisher's-exact* Test verwendet. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor; BMI: *body mass index*; BTT: *bridge-to-transplant*; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DCM: dilatative Kardiomyopathie; DT: *destination therapy*; ICM: ischämische Kardiomyopathie; KHK: koronare Herzkrankheit; LVAD: *left ventricular assist device*; NYHA: *New York Heart Association*; OSAS: obstruktives Schlafapnoesyndrom; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PDE-5-Hemmer: Phosphodiesterase-5-Hemmer; rpm: *rounds per minute*; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; Z.n.: Zustand nach.

## **3.2 Einfluss eines kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings auf die Insulinresistenz/-sensitivität bei LVAD-Patienten**

Zur anschaulicheren Darstellung werden die drei Hauptmesszeitpunkte in den folgenden Analysen und Grafiken wie folgt aufgegliedert und benannt: V1 = Baseline (vor Beginn des Trainings), V2 = Training (nach Abschluss des 12 wöchigen Trainings) und V3 = Detraining (nach abgeschlossener 4 wöchiger Periode ohne Training).

### **3.2.1 HOMA-IR**

Zu Studienbeginn und vor Beginn der Trainingseinheiten, zeigte sich in Bezug auf die Insulinresistenz kein signifikanter Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe ( $1,86 \pm 1,06$  vs.  $2,7 \pm 0,54$ ;  $p = 0,232$ ). Nach Abschluss des zwölfwöchigen Kraft-, Ausdauer- und Koordinationstrainings wies die Insulinresistenz der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Differenz auf ( $2,01 \pm 1,28$  vs.  $4,21 \pm 0,69$ ;  $p = 0,021$ ). Nach abgeschlossenem Detraining zum Zeitpunkt V3 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr nachgewiesen werden ( $2,06 \pm 2,08$  vs.  $3,38 \pm 1,95$ ;  $p = 0,368$ ) (Abb. 13).

Innerhalb der Trainingsgruppe konnte keine signifikante Reduktion der Insulinresistenz mittels HOMA-IR nachgewiesen werden. Zwischen den Zeitpunkten V1 ( $1,86 \pm 1,06$ ) und V2 ( $2,01 \pm 1,28$ ) kam es zu einem Anstieg der Insulinresistenz, dieser Anstieg zeigte keine signifikante Veränderung gegenüber V1 ( $p = 0,999$ ). In der Kontrollgruppe kam es zu einem deutlich stärkeren Anstieg der Insulinresistenz zwischen V1 ( $2,7 \pm 0,54$ ) und V2 ( $4,21 \pm 0,69$ ), hierbei konnte eine signifikante Steigerung festgestellt werden ( $p = 0,010$ ). Bei der Trainingsgruppe imponierte zwischen den Zeitpunkten V2 ( $2,01 \pm 1,28$ ) und V3 ( $2,06 \pm 2,08$ ) erneut ein leichter Anstieg der Insulinresistenz.

## Training vs. Kontrolle HOMA-IR

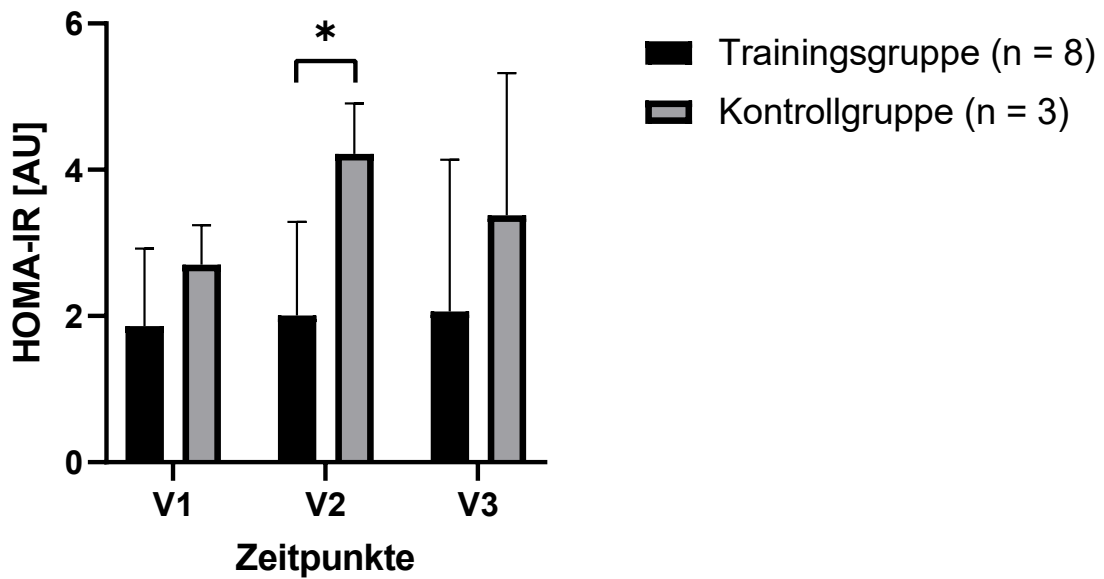


Abb. 13: Vergleich der Insulinresistenzen der Trainingsgruppe und Kontrollgruppe gemessen am HOMA-IR zu den Zeitpunkten V1 (Studienbeginn), V2 (nach Abschluss des Trainings) und V3 (nach erfolgtem *Detraining*). \* = p-Wert < 0,05. HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment – Insulinresistenz.

### 3.2.2 OGIS

Die Analyse der Insulinsensitivität zwischen der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe mittels des OGIS zeigte zu Studienbeginn keinen signifikanten Unterschied ( $319,71 \pm 85,45$  vs.  $268,00 \pm 55,46$ ;  $p = 0,371$ ). Nach abgeschlossenem Training stieg die Insulinsensitivität der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant an ( $354,71 \pm 75,95$  vs.  $241,00 \pm 54,51$ ;  $p = 0,049$ ). Der Vergleich der beiden Gruppen zum Zeitpunkt V3 erbrachte keine signifikante Differenz in der Insulinsensitivität ( $343,71 \pm 93,08$  vs.  $266,33 \pm 74,54$ ;  $p = 0,242$ ) (Abb. 14).

Bei der alleinigen Analyse der Trainingsgruppe zeigte sich, dass das Training zu einer Steigerung der Insulinsensitivität zwischen V1 ( $319,71 \pm 85,45$ ) und V2 ( $354,71 \pm 75,95$ ) führte ( $p = 0,069$ ). Der Unterschied wies keine Signifikanz auf, konnte aber als Tendenz gewertet werden. Diese Tendenz konnte für den Vergleich zwischen V2 und V3 nicht mehr festgestellt werden. Bei dem Vergleich der Zeitpunkte V1 ( $319,71 \pm 85,45$ ) und V3 ( $343,71 \pm 93,08$ ) konnte kein

signifikanter Anstieg nachgewiesen werden und die Insulinsensitivität sank zwischen V2 und V3 wieder ab (Abb. 14).

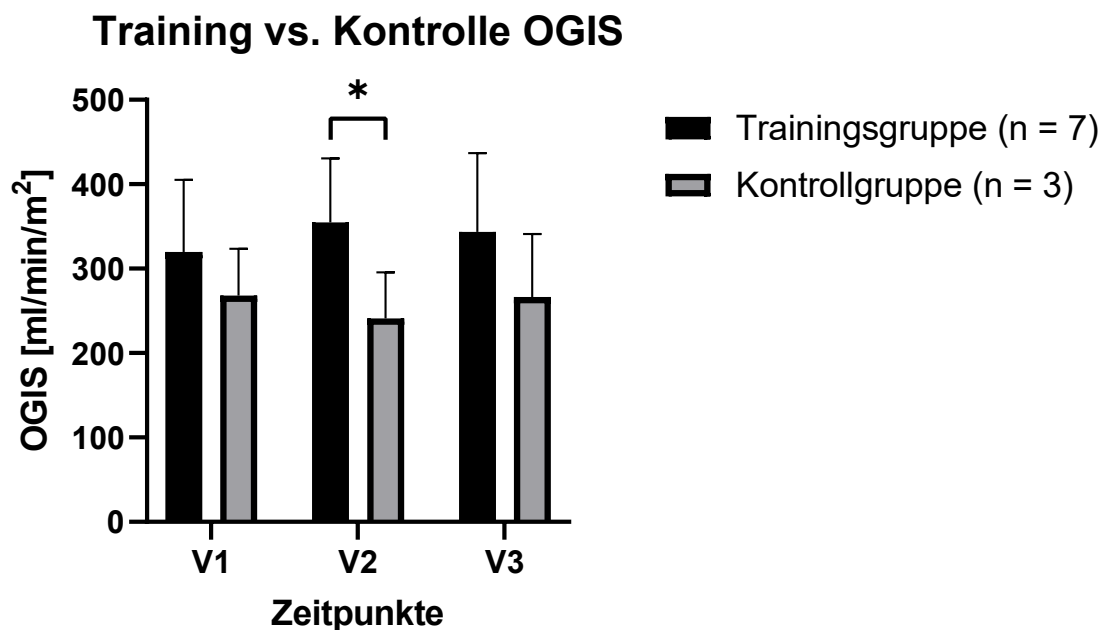


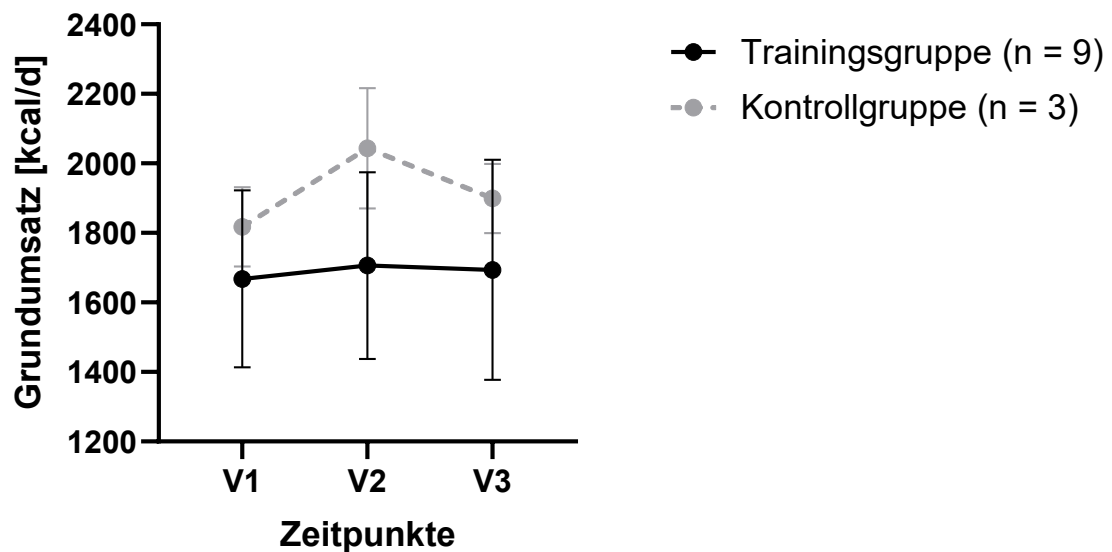
Abb. 14: Vergleich der Insulinsensitivität der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe gemessen am OGIS zu den Zeitpunkten V1 (Studienbeginn), V2 (nach abgeschlossenem Training) und V3 (nach erfolgtem *Detraining*). \* = p-Wert <0,05. OGIS: *Oral Glucose Insulin Sensitivity*.

### 3.3 Einfluss eines kombinierten Kraft- und Ausdauertrainings auf den Grundumsatz von LVAD-Patienten

Der Vergleich des Grundumsatzes der Trainings- und Kontrollgruppe mittels der indirekten Kalorimetrie zeigte bei Studienbeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $1667,18 \pm 254,61$  vs.  $1817,33 \pm 114,26$ ;  $p = 0,359$ ). Bei der Analyse der Grundumsätze der beiden Gruppen nach abgeschlossenem Training imponierte ebenfalls keine signifikante Differenz ( $1706,00 \pm 268,10$  vs.  $2043,33 \pm 172,81$ ;  $p = 0,072$ ). Dieses Ergebnis änderte sich auch bei der letzten Untersuchung nach erfolgtem *Detraining* nicht ( $1693,89 \pm 316,12$  vs.  $1899,00 \pm 99,88$ ;  $p = 0,308$ ).

Der Grundumsatz der Trainingsgruppe stieg nach abgeschlossenem Training im Vergleich zu Studienbeginn zwar von  $1667,18 \pm 254,61$  kcal/d auf  $1706,00 \pm 268,10$  kcal/d an, hierbei kam es allerdings nicht zu einem signifikanten Ergebnis ( $p = 0,999$ ). Nach dem trainingsfreien Intervall fiel der Grundumsatz erneut leicht auf  $1693,89 \pm 316,12$  kcal/d ab (Abb. 15).

### Training vs. Kontrolle Grundumsatz



**Abb. 15: Entwicklung des Grundumsatzes der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten V1 (Studienbeginn), V2 (nach abgeschlossenem Training) und V3 (nach erfolgtem Detraining). Keine Signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitpunkten oder den Gruppen.**

### **3.4 Unerwünschte Ereignisse**

Im Rahmen der Studie kam es kumulativ zu einem Auftreten von 19 unerwünschten Ereignissen. Hiervon traten insgesamt 9 in der Trainingsgruppe und 10 in der Kontrollgruppe auf.

Von den 9 Ereignissen der Trainingsgruppe wurden insgesamt 6 als „mild“ und 2 als „moderat“ eingestuft. In der Trainingsgruppe kam es zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches als „lebensbedrohlich“ eingestuft wurde. Hierbei kam es zu einer ventrikulären Tachykardie, die durch den implantierten Defibrillator des Patienten terminiert wurde. Im Anschluss erfolgte eine stationäre Aufnahme des Patienten ohne ein erneutes Auftreten von Arrhythmien. Der Patient konnte bereits in der darauffolgenden Woche wieder an den Trainingseinheiten der Studie teilnehmen, während der weiteren Intervention kam es zu keinen weiteren Rhythmusereignissen. Ein unerwünschtes Ereignis ereignete sich innerhalb von 2 Stunden nach Abschluss der Trainingseinheit, stand aber in keinem direkten Zusammenhang mit dem Training selbst. Ein als „mild“ zu klassifizierendes unerwünschtes Ereignis, ereignete sich während der Trainingseinheit, blieb aber ohne gesundheitliche Folgen für den Probanden und stand in keinem direkten Zusammenhang mit der Intervention selbst.

In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 10 unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Hiervon waren 7 als „mild“, 1 als „moderat“ und 2 als „schwer“ einzustufen. In der Kontrollgruppe kam es zu insgesamt 2 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Hypothesenüberprüfung**

Anhand der im Rahmen dieser Arbeit erlangten Ergebnisse, lassen sich im Hinblick auf die Anfangshypothesen folgende Aussagen treffen:

Ein kombiniertes Ausdauer-, Kraft- und Koordinationstraining bei LVAD Patienten

- I. Führt zu einer Steigerung der Insulinsensitivität und einer Verlangsamung des Fortschrittes der Insulinresistenz.
- II. Hat keine relevanten Auswirkungen auf den Grundumsatz.
- III. Geht mit keinem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse einher.

### **4.2 Evaluation der Auswirkung des Trainings auf die Insulinresistenz/-sensitivität**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 14 Probanden mit LVAD-Systemen eingeschlossen, von denen 9 die beschriebenen Trainingseinheiten und die notwendigen Untersuchungen absolvierten, um den Einfluss auf die Insulinsensitivität und -resistenz zu evaluieren.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining zu einer Steigerung der Insulinsensitivität führt. Zudem konnte eine Verlangsamung des Fortschreitens der pathologischen Insulinresistenz nachgewiesen werden (siehe 3.2.1 und 3.2.2).

Im Hinblick auf den Effekt von körperlichem Training auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gibt es bisher uneinige Studienergebnisse. In einigen Studien konnte eine Verbesserung der Insulinresistenz und eine Steigerung der Insulinsensitivität nachgewiesen werden [111-114], andere hingegen beschreiben keine signifikante Veränderung gegenüber der Kontrollgruppe [115].

Sabelis et al 2004 konnten in ihrer Arbeit keinen signifikanten Anstieg der Insulinsensitivität der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen, wobei zur Messung der Insulinsensitivität der euglykämische hyperinsulinämische Clamp Test genutzt wurde. Wir verwendeten in unserer Studie den OGIS, der in seiner Genauigkeit mit dem Clamp-Test vergleichbar ist [143]. In der

Trainingsstudie von Sabelis et al wurde ein Intervalltraining auf dem Fahrradergometer durchgeführt, das zwei Mal in der Woche stattfand. Dieses Intervalltraining setzte sich abwechselnd aus 30 sekundigen Arbeits- und 60 sekundigen Erholungsphasen zusammen. Zusätzlich zu den supervidierten Trainingseinheiten zweimal in der Woche wurden die Probanden in der Trainingsgruppe dazu aufgefordert ebenfalls zweimal in der Woche ein kurzes (11 minütiges) Heimtraining durchzuführen. In unserer Arbeit wurde primär ein kontinuierliches Training auf dem Fahrradergometer angewendet, bei dem die Belastung während der ganzen Trainingseinheit aufrechterhalten wurde. Während der Fahrt auf dem Ergometer gab es, anders als bei dem Intervalltraining von Saebelis et al, keine Erholungspausen. Zudem ergänzte sich unser Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer zusätzlich um ein Krafttraining. Möglicherweise stellt der Unterschied in der Trainingsintensität/-häufigkeit, sowie der Aufbau des Trainingskonzeptes den Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse dar.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie dem unseren kamen Kemppainen et al 2003, die in ihrer Trainingsstudie ebenfalls den euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp nutzten, um die Insulinsensitivität zu evaluieren und mit ihren Ergebnissen somit im Widerspruch zu Sabelis et al 2004 stehen. Sie konnten nachweisen, dass ein körperliches Training die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz steigert. Hierbei setzte sich das Trainingsprogramm aus einem Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer zusammen, das im Verlauf um ein kombiniertes Krafttraining, ergänzt wurde. Die Trainingsintensität wurde je nach Leistung der Probanden gesteigert. Auch Nishiyama et al 2006 und Stevens et al 2015 konnten in ihren Trainingsstudien zeigen, dass körperliches Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer Reduktion der Insulinresistenz bzw. zu einer Verlangsamung der Verschlechterung der Glukoseregulation führt.

Insgesamt scheint die Gesamtstudienlage den von uns festgestellten positiven Effekt des körperlichen Trainings auf die Insulinsensitivität zu unterstützen, wobei die Ursache dieses Effektes noch nicht endgültig geklärt ist. Die bisherigen Studien begrenzen sich auf Trainingseinheiten mit Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, allerdings gibt es bisher keine Studien, die die Auswirkungen eines körperlichen Trainings auf die Insulinsensitivität/-resistenz bei LVAD-

Patienten untersucht haben. Inwieweit ein LVAD-System, z.B. durch eine Verbesserung des Blutflusses, einen Einfluss auf die Glukoseregulation bei Patienten haben könnte, ist bisher nicht geklärt. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit der bisherigen Studien mit unserer Arbeit eingeschränkt.

Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer zudem bestehenden Insulinresistenz leiden unter ausgeprägteren Symptomen der Herzinsuffizienz und einer verstärkten Fatigue. Zudem besteht eine eingeschränktere Trainingskapazität bei diesen Patienten. Eine Trainingsintervention könnte durch eine mögliche Verminderung der Insulinresistenz nicht nur die Symptomlast senken, sondern auch die Trainingskapazität der Patienten steigern.

Im Anschluss an die zwölfwöchige Trainingsphase, erfolgte ein ebenfalls zwölfwöchiges „*Detraining*“. Während dieser Zeit fanden keine Trainingseinheiten statt und die Probanden wurden ebenfalls dazu angehalten, im häuslichen Umfeld nicht aktiv zu versuchen die nun ausgelassenen Trainingseinheiten durch eigenes Training zu kompensieren. Im Anschluss an das Detraining fand eine erneute Messung der Insulinsensitivität und -resistenz statt.

Hierbei konnte nun kein signifikanter Unterschied der Insulinsensitivität oder der Insulinresistenz der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Zudem kam es zu einem Abfall der Insulinsensitivität, gemessen am OGIS, zwischen V2 und V3. Somit ist davon auszugehen, dass der Effekt der Steigerung der Insulinsensitivität bzw. der Senkung der Insulinresistenz nicht zwölf Wochen über das Absolvieren der Trainingseinheiten hinaus anhält. Ob ein länger anhaltendes Trainingsprogramm auch zu einem länger anhaltenden Effekt führt, lässt sich mit den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten nicht abschließend beantworten.

### **4.3 Evaluation der Auswirkung des Trainings auf den Grundumsatz**

Von den 14 Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten die Untersuchungen von insgesamt 12 Probanden (Trainingsgruppe: Kontrollgruppe; 9:3) für die Analyse des Grundumsatzes verwendet werden. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Grundumsätze, gemessen mittels indirekter Kalorimetrie, zwischen der Kontroll- und der Trainingsgruppe zu Beginn der Studie. Auch nach Abschluss der Trainingseinheiten und dem absolvierten Detraining waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder innerhalb der Gruppen zu verzeichnen (siehe 3.3).

Die Studienlage bezüglich der Auswirkung eines Trainings auf den Grundumsatz ist widersprüchlich. In den bisherigen Studien konnte sowohl eine Steigerung, eine Senkung, als auch keine Veränderung des Grundumsatzes nachgewiesen werden [131, 132, 137, 139, 144-146]. Hierbei unterschieden sich die Studien sowohl in ihrer Trainingsart als auch in ihrer Dauer. Ein isoliertes Ausdauertraining scheint in diesem Zusammenhang nicht zu einer Veränderung des Grundumsatzes zu führen [135, 137, 147, 148], unabhängig von der Dauer der Trainingsintervention. Bei einem isolierten Krafttraining hingegen konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine Steigerung des Grundumsatzes erzielt werden kann [131-133, 149]. Die Steigerung des Grundumsatzes scheint hier primär in der Steigerung der fettfreien Masse begründet zu liegen. Durch regelmäßiges Krafttraining kann durch Begünstigen von anabolen Prozessen ein Wachstum und eine Hypertrophie der Skelettmuskulatur erreicht werden. Es herrscht allgemeine Übereinstimmung darüber, dass Steigerungen des Anteils der fettfreien Masse eine Erhöhung des Grundumsatzes bewirken können. Dies ist möglicherweise auf ein größeres Volumen an stoffwechselaktivem Gewebe und eine Zunahme des Verhältnisses von fettfreier zu der Gesamtkörpermasse zurückzuführen. Im Widerspruch dazu stehen die Studienergebnisse von Scharhag-Rosenberger et al 2014, die in ihrer 6-monatigen Trainingsstudie eine Steigerung des Grundumsatzes ohne eine Erhöhung der fettfreien Masse nachweisen konnten [149].

In Trainingsstudien, die eine Kombination aus einem Kraft- und Ausdauertraining nutzten, ergab sich hingegen keine nachweisbare Zunahme des Grundumsatzes [134, 136, 138, 145]. Die Ergebnisse der Kombinationsstudien decken sich mit den Ergebnissen, die wir in unserer Studie erbringen konnten. Eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining führt zu keiner signifikanten Steigerung des Grundumsatzes im direkten Vergleich der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe. Der Grundumsatz der Trainingsgruppe konnte zwar von V1 zu V2 um 2,3% gesteigert werden, allerdings stieg der Grundumsatz der Kontrollgruppe von V1 zu V2 in noch größerem Ausmaß an, sodass nicht davon auszugehen ist, dass diese Steigerung auf das absolvierte Training zurückzuführen ist. Möglicherweise sind die Veränderungen des Grundumsatzes mit saisonalen einhergehenden Schwankungen zu erklären. Plasqui et al stellten saisonale Unterschiede von bis zu 14% bezogen auf den Grundumsatz fest. Bei Männern konnte zudem eine saisonale Schwankung von Schilddrüsenhormonen mit einem weiteren Einfluss von bis zu 8% auf den Grundumsatz festgestellt werden [150]. Somit könnte der Anstieg des Grundumsatzes sowohl in der Trainings-, als auch in der Kontrollgruppe mit saisonalen Veränderungen des Grundumsatzes zu erklären sein. Diese könnten zudem durch die unterschiedlichen Rekrutierungszeiten und den versetzten Studieneinstieg der Probanden verstärkt werden.

Eine mögliche Ursache für den ausbleibenden signifikanten Anstieg des Grundumsatzes der Trainingsgruppe wäre eine ungenügende Trainingsintensität und -dauer. Die Trainingsstudien von Kirk et al 2009 und Scharhag-Rosenberger et al 2014 liefen mit einer Gesamtdauer von 6 Monaten über einen längeren Zeitraum als unsere Studie und erzielten einen signifikanten Anstieg des Grundumsatzes [132, 149]. Wie bereits oben beschrieben absolvierten die Probanden in diesen Studien allerdings ausschließlich Krafttraining und keine Kombination aus einem Ausdauer- und Krafttraining. Auch die Studien, die eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining nutzten und zudem über einen vergleichbar langen Zeitraum liefen, konnten keinen signifikanten Anstieg des Grundumsatzes durch die Trainingsintervention nachweisen [134, 145]. Somit könnte durch die Ergänzung eines Ausdauertrainings ein ungenügender Hypertrophiereiz gesetzt werden, wodurch eine suffiziente Steigerung der fettfreien Masse unerreicht bleibt.

Inwieweit die ungünstigere Stoffwechsellage bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und die damit auch häufig einhergehende Insulinresistenz einen Zuwachs der fettfreien Masse und somit auch des Grundumsatzes einschränken verbleibt unklar. Die zur Verfügung stehenden Trainingsstudien, die eine Auswirkung auf den Grundumsatz untersuchten, wurden zum großen Teil an gesunden oder übergewichtigen Probanden durchgeführt, eine Herzinsuffizienz bestand nicht oder wurde nicht beschrieben. Jennings et al 2009 und Karstoft et al 2017 führten ihre Trainingsstudien bei Probanden mit T2DM durch und konnten keinen signifikanten Anstieg des Grundumsatzes und der fettfreien Masse nachweisen [135, 145]. Die Trainingsdauer und -intensität bei Jennings et al 2009 war vergleichbar mit anderen Trainingsstudien, in denen eine Steigerung des Grundumsatzes erzielt werden konnte. Somit ist davon auszugehen, dass die diabetische Stoffwechsellage einen Zuwachs der fettfreien Masse und des Grundumsatzes zumindest einschränkt.

Belanger et al 2005 untersuchten in ihrer Studie, inwieweit die Medikation mit einem  $\beta$ -Blocker die Auswirkungen eines Trainings auf den Grundumsatz beeinflusst. Die 12 Wochen Ausdauertraining führten zu einer signifikanten Steigerung des Grundumsatzes der Probanden ohne  $\beta$ -Blocker und zu keiner signifikanten Veränderung des Grundumsatzes der Probanden unter  $\beta$ -Blocker-Therapie [151]. Somit ist davon auszugehen, dass die Einnahme eines  $\beta$ -Blockers die Steigerung des Grundumsatzes trotz Training erschwert. Da in unserer Studie 100% der Probanden  $\beta$ -Blocker, im Rahmen ihrer Herzinsuffizienz-Therapie, einnehmen, ist eine insuffiziente Steigerung des Grundumsatzes möglicherweise auch hierdurch zu erklären.

Wie bereits oben beschrieben, wurde der Einfluss eines kombinierten Trainings auf den Grundumsatz noch nicht bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und besonders unter LVAD-Therapie untersucht. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit der bisherigen Studien mit unserer Arbeit eingeschränkt.

## 4.4 Unerwünschte Ereignisse

Während der Studiendauer kam es zu einer Gesamtzahl von 19 unerwünschten Ereignissen, von denen 9 in der Trainings- und 10 in der Kontrollgruppe auftraten (siehe 3.4).

Die Anzahl und Schwere der unerwünschten Ereignisse der Kontrollgruppe unterschied sich nicht von denen der Trainingsgruppe. Somit ist davon auszugehen, dass eine Trainingsintervention nicht mit größeren gesundheitlichen Risiken für Patienten mit LVAD-System einhergeht und dementsprechend nicht die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Ereignisse erhöht. Unsere Ergebnisse sind kongruent mit den bisher vorhandenen Studien, die bei Patienten mit LVAD-Systemen ein Training durchgeführt haben [107]. Hier wäre zu kritisieren, dass die Stichprobengrößen der Studien bisher nicht ausreichen um diese Thematik abschließend zu beurteilen. In diesem Zusammenhang führte die groß angelegte Ex-VAD-Studie eine multizentrische Trainingsintervention durch. Auch hier kam es zu keinem signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen Trainings- und Kontrollgruppe [108].

Die multizentrische Ex-VAD-Studie unterstreicht die Ergebnisse der bisherigen Studien und zeigt, dass ein körperliches Training für Patienten unter LVAD-Therapie ohne erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse und trainingsassoziierte Komplikationen durchführbar ist [108], sodass auch diese Patientengruppe von den zahlreichen Vorteilen körperlicher Aktivität profitieren kann. Nichtsdestotrotz sollte ein solches Training in einem supervidierten Rahmen und unter der Beaufsichtigung durch entsprechendes Fachpersonal stattfinden. Sollte es zu einem Auftreten von möglichen unerwünschten Ereignissen kommen, kann so im entsprechenden Fall adäquat reagiert werden.

## 4.5 Limitationen der Studie

Bei der untersuchten Studienpopulation handelt es sich um eine kleine Stichprobe. Um eine genauere Aussage im Hinblick auf den Einfluss einer Trainingsintervention auf die Insulinresistenz/-sensitivität und den Grundumsatz bei LVAD-Patienten treffen zu können, sind größere Studienpopulationen notwendig. Aufgrund des sehr speziellen Patientenkollektives und der geringen Anzahl an Patienten mit LVAD-Systemen, ist dies am ehesten im Rahmen einer multizentrischen Studie realisierbar.

Da das von uns untersuchte Studienkollektiv nur aus Männern bestand, ist keine Aussage über Geschlechtsdifferenzen möglich. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass LVAD-Implantationen bei Männern 3-fach häufiger sind als bei Frauen und es eine deutlich größere Anzahl an männlichen LVAD-Patienten gibt [152].

Den Patienten in der Kontrollgruppe wurde mitgeteilt, dass sie ihren Alltag so fortführen sollten, wie sie es bisher auch getan haben. Ob ein Training im häuslichen Umfeld stattgefunden hat, wurde nicht kontrolliert. Dies könnte auch zu dem verzeichneten Anstieg des Grundumsatzes in der Kontrollgruppe geführt haben. Ebenso kann eine Umstellung der Diät den Grundumsatz beeinflussen. Möglicherweise haben einige Probanden im Rahmen der Trainingsintervention auch eine Umstellung ihrer Ernährung angestrebt. Eine Dokumentation der Ernährungsgewohnheiten der Patienten zu Beginn der Studie und nach Abschluss der Trainingsintervention, hat nicht stattgefunden.

Die Ergebnisse der Grundumsatzuntersuchung der Kontrollgruppe sind nur eingeschränkt zu verwerten, da neben einer kleinen Population, einige der Probanden der Kontrollgruppe unter Platzangst litten, was möglicherweise zu einer Verfälschung der Ergebnisse der indirekten Kalorimetrie geführt haben könnte. Für die Untersuchung ist es notwendig, dass die Patienten vollständig ruhig liegen, was in diesem Zusammenhang zum Teil nicht gegeben war.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Studie spezifisch für Männer mit LVAD-Systemen und in diesem Zusammenhang einer terminalen Herzinsuffizienz sind. Eine Übertragung auf andere Populationen ist somit nicht möglich.

## 4.6 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Studie konnten wir den positiven Einfluss eines kombinierten Ausdauer- und Krafttrainings auf die Insulinsensitivität und -resistenz bei Patienten mit einem LVAD-System belegen. Der Effekt der Beeinflussung der Insulinsensitivität hielt nicht nach Unterbrechung der Trainingsintervention an, somit scheint eine kontinuierliche Belastung notwendig um einen anhaltenden Effekt zu erzielen. Eine Auswirkung der Trainingsintervention auf den Grundumsatz und somit eine mögliche positive Beeinflussung der Gewichtskontrolle konnte nicht nachgewiesen werden. Dieser Effekt könnte möglicherweise durch ein isoliertes Krafttraining erbracht werden.

Es ist besonders zu betonen, dass die Trainingsintervention nicht zu einer Steigerung der unerwünschten Ereignisse gegenüber der Kontrollgruppe führte. Die Ergebnisse unserer Subgruppenanalyse im Rahmen der Ex-VAD-Studie decken sich im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse mit den Ergebnissen der Hauptstudie. Zudem konnte in der Hauptstudie durch die Trainingsintervention ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität und die Trainingskapazität (gemessen am 6-Minuten-Gehtest) der Patienten verzeichnet werden.

Die bisherige Studienlage zeigt, dass körperliches Training bei Patienten mit LVAD-Systemen sicher ist und nicht mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse einhergeht. Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch diese Patientengruppe von den vielen positiven Effekten eines körperlichen Trainings profitiert. Durch körperliches Training kann die Lebensqualität und die Trainingskapazität dieses Patientenkollektivs gefördert werden. Aus unserer Sicht ist die Durchführung eines körperlichen Trainings bei Patienten unter LVAD-Therapie förderlich für das Patientenwohl und sinnvoll.

## 4.7 Ausblick

Die Implementierung eines kombinierten Kraft-, Ausdauer- und Koordinationstrainings in die Empfehlungen zur Therapie bei LVAD-Patienten kann für dieses schwerkranke Patientenkollektiv möglicherweise eine Minderung der Symptomlast und eine Verbesserung der allgemeinen Lebenssituation bewirken. Chronische Erkrankungen gehen bei Patienten meist mit einer deutlichen psychischen Belastung einher und auch hier hat sich körperliches Training als Mittel zur Verbesserung der mentalen Gesundheit bewährt. In weiteren Studien sollte die Möglichkeit eines Trainings im ambulanten Setting und möglicherweise auch im häuslichen Umfeld unter regelmäßigem Monitoring erfolgen, sodass man auch hier Trainingsempfehlungen unter geringerer Supervision aussprechen kann. Da sich die Therapie der LVAD-Systeme immer mehr auch als DT etabliert, wird dieses Thema von immer größerer Relevanz werden.

In unserer Studie haben wir bereits eine tendenzielle Steigerung der Insulinsensitivität durch das Training festgestellt, welche möglicherweise bei fortgesetztem Training auch weiter bestehen könnte. Dies könnte auf lange Sicht ebenfalls eine Senkung der Symptomlast der Patienten bewirken. Zur weiteren Evaluation der Auswirkungen von unterschiedlichen Trainingsmodellen auf die Insulinsensitivität und den Grundumsatz von Patienten mit LVAD-Systemen sind weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Brzycki, M., Strength Testing—Predicting a One-Rep Max from Reps-to-Fatigue. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*, 1993. 64: p. 88-90.
2. McDonagh, T.A., et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021. 42(36): p. 3599-3726.
3. Bozkurt, B., et al., Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*, 2021. 23(3): p. 352-380.
4. Bundesärztekammer, NVL Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage. 2019.
5. Chioncel, O., et al., Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(12): p. 1574-1585.
6. Lee, D.S., et al., Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*, 2009. 119(24): p. 3070-7.
7. Association, N.Y.H. and N.Y.H.A.C. Committee, Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 1979: Little, Brown.
8. Bui, A.L., T.B. Horwich, and G.C. Fonarow, Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2011. 8(1): p. 30-41.
9. Roger, V.L., Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 2013. 113(6): p. 646-59.
10. Vos, T., et al., Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2163-96.

11. Lippi, G. and F. Sanchis-Gomar, Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*, 2020. 5: p. 15-15.
12. Bleumink, G.S., et al., Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 2004. 25(18): p. 1614-9.
13. Ho, K.K., et al., The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 1993. 22(4 Suppl A): p. 6a-13a.
14. Roger, V.L., et al., Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *Jama*, 2004. 292(3): p. 344-50.
15. Ohlmeier, C., et al., Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*, 2015. 104(8): p. 688-96.
16. Störk, S., et al., Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*, 2017. 106(11): p. 913-922.
17. Lloyd-Jones, D., et al., Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2010. 121(7): p. e46-e215.
18. Pocock, S.J., et al., Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2006. 27(1): p. 65-75.
19. Neumann, T., et al., Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(16): p. 269-75.
20. Heidenreich, P.A., et al., 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2022. 79(17): p. e263-e421.
21. Fox, K.F., et al., Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*, 2001. 22(3): p. 228-36.
22. McMurray, J.J. and S. Stewart, Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*, 2000. 83(5): p. 596-602.
23. Francis, G.S., Pathophysiology of chronic heart failure. *The American Journal of Medicine*, 2001. 110(7, Supplement 1): p. 37-46.
24. Hartupee, J. and D.L. Mann, Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 2017. 14(1): p. 30-38.

25. Schrier, R.W. and W.T. Abraham, Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*, 1999. 341(8): p. 577-85.
26. Packer, M., Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation*, 1988. 77(4): p. 721-30.
27. Szatalowicz, V.L., et al., Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1981. 305(5): p. 263-6.
28. Cohn, J.N., R. Ferrari, and N. Sharpe, Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. 35(3): p. 569-582.
29. Jessup, M. and S. Brozena, Heart failure. *N Engl J Med*, 2003. 348(20): p. 2007-18.
30. Lebovitz, H.E., Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001. 109 Suppl 2: p. S135-48.
31. Saotome, M., et al., Cardiac Insulin Resistance in Heart Failure: The Role of Mitochondrial Dynamics. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(14).
32. Coats, A.J. and S.D. Anker, Insulin resistance in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000. 35(7 Suppl 4): p. S9-14.
33. Iribarren, C., et al., Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*, 2001. 103(22): p. 2668-73.
34. Ingelsson, E., et al., Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *Jama*, 2005. 294(3): p. 334-41.
35. Aroor, A.R., C.H. Mandavia, and J.R. Sowers, Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin*, 2012. 8(4): p. 609-17.
36. Ashrafian, H., M.P. Frenneaux, and L.H. Opie, Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*, 2007. 116(4): p. 434-48.
37. From, A.M., et al., Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*, 2006. 119(7): p. 591-9.
38. Suskin, N., et al., Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2000. 21(16): p. 1368-75.

39. AlZadjali, M.A., et al., Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(9): p. 747-53.
40. Son, T.K., et al., Prediabetes and insulin resistance in a population of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction but without diabetes, overweight or hypertension. *Cardiovasc Diabetol*, 2022. 21(1): p. 75.
41. Paolisso, G., et al., Prognostic importance of insulin-mediated glucose uptake in aged patients with congestive heart failure secondary to mitral and/or aortic valve disease. *Am J Cardiol*, 1999. 83(9): p. 1338-44.
42. Swan, J.W., et al., Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(2): p. 527-32.
43. Doehner, W., et al., Skeletal muscle weakness is related to insulin resistance in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*, 2015. 2(2): p. 85-89.
44. SWAN, J.W., et al., Insulin resistance in chronic heart failure. *European Heart Journal*, 1994. 15(11): p. 1528-1532.
45. Shindler, D.M., et al., Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*, 1996. 77(11): p. 1017-20.
46. McMurray, J.J.V., et al., Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019. 381(21): p. 1995-2008.
47. Packer, M., et al., Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2020. 383(15): p. 1413-1424.
48. Gardner, R.S. and T.A. McDonagh, Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Medicine*, 2014. 42(10): p. 562-567.
49. Khush, K.K., et al., The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*, 2019. 38(10): p. 1056-1066.
50. Eurotransplant, Annual Report 2021. 2021.

51. Trivedi, J.R., et al., Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg*, 2014. 98(3): p. 830-4.
52. Kirklin, J.K., et al., Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*, 2015. 34(12): p. 1495-504.
53. Slaughter, M.S. and R. Singh, The role of ventricular assist devices in advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2012. 65(11): p. 982-5.
54. Rose, E.A., et al., Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*, 2001. 345(20): p. 1435-43.
55. Loor, G. and G. Gonzalez-Stawinski, Pulsatile vs. continuous flow in ventricular assist device therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2012. 26(2): p. 105-15.
56. Slaughter, M.S., et al., Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*, 2009. 361(23): p. 2241-51.
57. Mehra, M.R., et al., Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA*, 2022. 328(12): p. 1233-1242.
58. Mehra, M.R., et al., A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*, 2019. 380(17): p. 1618-1627.
59. Carrel, T., et al., Continuous flow left ventricular assist devices: a valid option for heart failure patients. *Swiss Med Wkly*, 2012. 142: p. w13701.
60. e.V., D.G.f.K.-H.-u.K. *Device-Therapie bei Herzinsuffizienz*. 2010.
61. Park, S.J., et al., Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 129(1): p. 9-17.
62. Rogers, J.G., et al., Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(17): p. 1826-34.
63. Birks, E.J., et al., Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*, 2006. 355(18): p. 1873-84.
64. Hetzer, R., et al., Bridging-to-recovery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2001. 71(3, Supplement 1): p. S109-S113.
65. Frazier, O.H., et al., Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg*, 1996. 62(3): p. 675-81; discussion 681-2.

66. Heerdt, P.M., et al., Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure. *Circulation*, 2000. 102(22): p. 2713-9.
67. Nakatani, S., et al., Left ventricular echocardiographic and histologic changes: impact of chronic unloading by an implantable ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 27(4): p. 894-901.
68. Mehra, M.R., et al., A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*, 2017. 376(5): p. 440-450.
69. Theochari, C.A., et al., Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*, 2018. 7(1): p. 3-11.
70. Lund, L.H., et al., The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2014. 33(10): p. 996-1008.
71. Numan, L., et al., Survival after HeartMate 3 left ventricular assist device implantation: real-world data from Europe. *ESC Heart Fail*, 2023. 10(4): p. 2754-2756.
72. Wilhelm, M.J., Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis*, 2015. 7(3): p. 549-51.
73. Long, B., et al., Left ventricular assist devices and their complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*, 2019. 37(8): p. 1562-1570.
74. Parameshwar, J. and J. Wallwork, Left ventricular assist devices: current status and future applications. *Int J Cardiol*, 1997. 62 Suppl 1: p. S23-7.
75. Medical Advisory, S., Left ventricular assist devices: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2004. 4(3): p. 1-69.
76. Hollis, I.B., C.T. Doligalski, and D.J. Jennings, Pharmacotherapy for durable left ventricular assist devices. *Pharmacotherapy*, 2021. 41(1): p. 14-27.
77. Kirklin, J.K., et al., American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics

- in mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*, 2020. 39(3): p. 187-219.
78. Feldman, D., et al., The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*, 2013. 32(2): p. 157-87.
  79. Adams, E.E. and M.L. Wrightson, Quality of life with an LVAD: A misunderstood concept. *Heart Lung*, 2018. 47(3): p. 177-183.
  80. Litzler, P.Y., et al., Is anti-platelet therapy needed in continuous flow left ventricular assist device patients? A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014. 45(1): p. 55-9; discussion 59-60.
  81. Netuka, I., et al., Outcomes in HeartMate II Patients With No Antiplatelet Therapy: 2-Year Results From the European TRACE Study. *Ann Thorac Surg*, 2017. 103(4): p. 1262-1268.
  82. Van Tuyl, J.S., et al., Warfarin and Aspirin Versus Warfarin Alone for Prevention of Embolic Events in Patients with a HeartMate II Left Ventricular Assist Device. *Asaio j*, 2017. 63(6): p. 731-735.
  83. McCullough, M., et al., Neurohormonal Blockade and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Supported by Left Ventricular Assist Devices. *JAMA Cardiol*, 2020. 5(2): p. 175-182.
  84. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010, World Health Organization

Copyright © World Health Organization 2010.: Geneva.

85. Lee, I.M., et al., Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 2012. 380(9838): p. 219-29.
86. An, H.Y., et al., The Relationships between Physical Activity and Life Satisfaction and Happiness among Young, Middle-Aged, and Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. 17(13).
87. Mammen, G. and G. Faulkner, Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med*, 2013. 45(5): p. 649-57.

88. Schuch, F.B., et al., Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*, 2016. 77: p. 42-51.
89. Samitz, G., M. Egger, and M. Zwahlen, Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*, 2011. 40(5): p. 1382-400.
90. Warburton, D.E., C.W. Nicol, and S.S. Bredin, Health benefits of physical activity: the evidence. *Cmaj*, 2006. 174(6): p. 801-9.
91. Adami, P.E., et al., The role of physical activity in the prevention and treatment of chronic diseases. *Clin Ter*, 2010. 161(6): p. 537-41.
92. Pedersen, B.K. and B. Saltin, Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*, 2006. 16 Suppl 1: p. 3-63.
93. Yang, J., et al., Association Between Push-up Exercise Capacity and Future Cardiovascular Events Among Active Adult Men. *JAMA Netw Open*, 2019. 2(2): p. e188341.
94. Pelliccia, A., et al., 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2021. 42(1): p. 17-96.
95. Long, L., et al., Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 1(1): p. CD003331.
96. O'Connor, C.M., et al., Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 2009. 301(14): p. 1439-50.
97. Flynn, K.E., et al., Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*, 2009. 301(14): p. 1451-9.
98. Taylor, R.S., et al., Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019. 73(12): p. 1430-1443.
99. Pandey, A., et al., Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*, 2015. 8(1): p. 33-40.

100. Taylor, R.S., et al., Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(12): p. 1430-1443.
101. O'Connor, C.M., et al., Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama*, 2009. 301(14): p. 1439-50.
102. Piepoli, M.F., et al., Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*, 2004. 328(7433): p. 189.
103. Anderson, L., et al., Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 4(4): p. CD012264.
104. Bachmann, J.M., et al., Cardiac rehabilitation and readmissions after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2018. 37(4): p. 467-476.
105. Rosenbaum, A.N., et al., Association Between Early Cardiac Rehabilitation and Long-term Survival in Cardiac Transplant Recipients. *Mayo Clin Proc*, 2016. 91(2): p. 149-56.
106. Haykowsky, M.J., K.J. Riess, and A.L. Baggish, Heart transplant recipient finishes the 118th Boston Marathon 27 years post-surgery. *J Heart Lung Transplant*, 2014. 33(11): p. 1197.
107. Ganga, H.V., et al., Supervised exercise training versus usual care in ambulatory patients with left ventricular assist devices: A systematic review. *PLoS One*, 2017. 12(3): p. e0174323.
108. Feuerstein, A., et al., Supervised exercise training in patients with advanced heart failure and left ventricular assist device: A multicentre randomized controlled trial (Ex-VAD trial). *Eur J Heart Fail*, 2023. 25(12): p. 2252-2262.
109. Sluik, D., et al., Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2012. 172(17): p. 1285-95.
110. Cosentino, F., et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for

- the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 2019. 41(2): p. 255-323.
111. Iellamo, F., et al., Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med*, 2014. 9(5): p. 547-52.
  112. Kemppainen, J., et al., Exercise training improves insulin stimulated skeletal muscle glucose uptake independent of changes in perfusion in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*, 2003. 9(4): p. 286-95.
  113. Stevens, A.L., et al., Exercise training improves insulin release during glucose tolerance testing in stable chronic heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2015. 35(1): p. 37-46.
  114. Nishiyama, Y., et al., Effect of physical training on insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Circ J*, 2006. 70(7): p. 864-7.
  115. Sabelis, L.W., et al., Does physical training increase insulin sensitivity in chronic heart failure patients? *Clin Sci (Lond)*, 2004. 106(5): p. 459-66.
  116. Whitlock, G., et al., Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009. 373(9669): p. 1083-96.
  117. Wilson, P.W., et al., Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*, 2002. 162(16): p. 1867-72.
  118. ten Haaf, T. and P.J. Weijs, Resting energy expenditure prediction in recreational athletes of 18-35 years: confirmation of Cunningham equation and an improved weight-based alternative. *PLoS One*, 2014. 9(9): p. e108460.
  119. Ravussin, E., et al., Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med*, 1988. 318(8): p. 467-72.
  120. Zurlo, F., et al., Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest*, 1990. 86(5): p. 1423-7.
  121. Silva, A.M., et al., Changes in regional body composition explain increases in energy expenditure in elite junior basketball players over the season. *Eur J Appl Physiol*, 2012. 112(7): p. 2727-37.

122. Strasser, B., Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 2013. 1281(1): p. 141-59.
123. Cunningham, J.J., A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr*, 1980. 33(11): p. 2372-4.
124. Jagim, A.R., et al., Accuracy of Resting Metabolic Rate Prediction Equations in Athletes. *J Strength Cond Res*, 2018. 32(7): p. 1875-1881.
125. Webb, P., Energy expenditure and fat-free mass in men and women. *Am J Clin Nutr*, 1981. 34(9): p. 1816-26.
126. McPherron, A.C., et al., Increasing muscle mass to improve metabolism. *Adipocyte*, 2013. 2(2): p. 92-8.
127. Levine, J.A., Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr*, 2005. 8(7A): p. 1123-32.
128. Delsoglio, M., et al., Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med*, 2019. 8(9).
129. Oshima, T., et al., Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr*, 2017. 36(3): p. 651-662.
130. Weir, J.B., New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*, 1949. 109(1-2): p. 1-9.
131. Byrne, H.K. and J.H. Wilmore, The effects of a 20-week exercise training program on resting metabolic rate in previously sedentary, moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2001. 11(1): p. 15-31.
132. Kirk, E.P., et al., Minimal resistance training improves daily energy expenditure and fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. 41(5): p. 1122-9.
133. Miller, T., et al., Resistance Training Combined With Diet Decreases Body Fat While Preserving Lean Mass Independent of Resting Metabolic Rate: A Randomized Trial. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2018. 28(1): p. 46-54.
134. Bonfante, I.L., et al., Combined training, FNDC5/irisin levels and metabolic markers in obese men: A randomised controlled trial. *Eur J Sport Sci*, 2017. 17(5): p. 629-637.
135. Karstoft, K., et al., Resting Metabolic Rate Does Not Change in Response to Different Types of Training in Subjects with Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017. 8: p. 132.

136. Kraemer, W.J., et al., Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc*, 1999. 31(9): p. 1320-9.
137. Lee, M.G., et al., Resting metabolic rate after endurance exercise training. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. 41(7): p. 1444-51.
138. Meckling, K.A. and R. Sherfey, A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007. 32(4): p. 743-52.
139. Whatley, J.E., et al., Does the amount of endurance exercise in combination with weight training and a very-low-energy diet affect resting metabolic rate and body composition? *Am J Clin Nutr*, 1994. 59(5): p. 1088-92.
140. Levy, J.C., D.R. Matthews, and M.P. Hermans, Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*, 1998. 21(12): p. 2191-2.
141. Matthews, D.R., et al., Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985. 28(7): p. 412-9.
142. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979. 237(3): p. E214-23.
143. Mari, A., et al., A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 2001. 24(3): p. 539-48.
144. Frey-Hewitt, B., et al., The effect of weight loss by dieting or exercise on resting metabolic rate in overweight men. *Int J Obes*, 1990. 14(4): p. 327-34.
145. Jennings, A.E., et al., The effect of exercise training on resting metabolic rate in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. 41(8): p. 1558-65.
146. Scharhag-Rosenberger, F., et al., Effects of one year aerobic endurance training on resting metabolic rate and exercise fat oxidation in previously

- untrained men and women. Metabolic endurance training adaptations. *Int J Sports Med*, 2010. 31(7): p. 498-504.
147. Amaro-Gahete, F.J., et al., Metabolic rate in sedentary adults, following different exercise training interventions: The FIT-AGEING randomized controlled trial. *Clin Nutr*, 2020. 39(11): p. 3230-3240.
  148. Gomersall, S.R., et al., Testing the activitystat hypothesis: a randomised controlled trial. *BMC Public Health*, 2016. 16(1): p. 900.
  149. Scharhag-Rosenberger, F., et al., Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate. *Med Sci Sports Exerc*, 2014. 46(9): p. 1736-43.
  150. Plasqui, G., A.D. Kester, and K.R. Westerterp, Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003. 285(2): p. E338-43.
  151. Belanger, M. and P. Boulay, Effect of an aerobic exercise training program on resting metabolic rate in chronically beta-adrenergic blocked hypertensive patients. *J Cardiopulm Rehabil*, 2005. 25(6): p. 354-60.
  152. Ahmed, A., et al., Gender Differences in Outcomes After Implantation of Left Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg*, 2020. 109(3): p. 780-786.

## **Danksagung:**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all den Menschen bedanken, die mich im Laufe dieser Promotion begleitet und unterstützt haben und ohne die ein erfolgreicher Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst danke ich Julia Szendrödi und Ralf Westenfeld, die mir die Möglichkeit boten ein Teil dieses Projektes zu werden und mich stets bei Rückfragen oder Problemen unterstützt haben. Ebenso möchte ich Malte Kelm und Michael Roden für die Bereitstellung der notwendigen Infrastruktur und Hilfsmittel danken.

Besonderer Dank gilt auch Amin Polzin und Christian Buchbender für die Übernahme der Betreuung meiner Promotion und so die Ermöglichung der Fortführung meines Promotionsvorhabens. Das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die Unterstützung weiß ich sehr zu schätzen.

Ganz herzlich möchte ich mich außerdem bei Daniel Scheiber bedanken. Nur durch Deine intensive und ausgezeichnete Betreuung konnte diese Dissertation gelingen. Ich habe unseren inhaltlichen Austausch sehr geschätzt und wünsche Dir für die Zukunft sowohl privat als auch beruflich alles Gute.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie bedanken – meinen Eltern Sabine und Holger und meinem Bruder Sebastian. Ihr habt mich über all die Jahre hinweg unterstützt, motiviert und hattet immer ein offenes Ohr. Euer Rückhalt und euer immerwährendes Verständnis haben maßgeblich zum Abschluss dieser Promotion beigetragen.