Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion: Auswirkung einer Trainings-Intervention

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Diana Jahandar Lashki, M.A., MPH aus Noshar, Iran

Datum der Promotion: 02.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (Deutsch)	3
Abstract (English)	4
Einführung	5
Ziele	6
Methodik	6
Ergebnisse	8
Diskussion	17
Limitationen	17
Schlussfolgerung	18
Literaturverzeichnis	19
Eidesstattliche Versicherung	21
Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	22
Publikation 1: Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction.	
Publikation 2: Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Stu Elderly (CIBIS-ELD)	
Publikation 3: Assessment of subjective physical well-being in heart failure: Validation of the FEV questionnaire.	
Lebenslauf	26
Komplette Publikationsliste	28
Danksagung	29

## Abstrakt (Deutsch)

Hintergrund: Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung mit schlechter Prognose und eingeschränkter Lebensqualität. Etwa die Hälfte der Patienten hat eine reduzierte Ejektionsfraktion (HFrEF), bei der andern Hälfte ist die EF erhalten (HFpEF). Während bei der HFrEF körperliches Training zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität empfohlen wird, ist die Rolle von körperlichem Training bei HFpEF unklar. Die Verbesserung der Lebensqualität ist bei Herzinsuffizienz ein primäres Therapieziel. Bislang ist aber unklar, wie und in welcher Ausprägung die Lebensqualität von klinischen und psychosozialen Faktoren abhängt. Kürzlich wurde der Fragebogen zur Erhebung des körperlichen Wohlbefindens (FEW16) bei Patienten mit HFrEF validiert. Wenig ist bislang bekannt wie valide der FEW16 bei HFpEF ist und wie sich das körperliche Wohlbefinden bei einer Trainingsintervention ändert.

#### Ziele:

- 1. Wie verändert sich die körperliche Belastbarkeit (PeakVO2) und die Lebensqualität (Short-Form-Health-Survey, SF-36) nach 3 Monaten körperlichem Training bei Patienten mit HFPEF?
- 2. Wie und in welcher Ausprägung sind Veränderungen der Lebensqualität (SF-36) bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch klinische und psychosoziale Faktoren bedingt.
- 3. Kann der FEW-16 bei Patienten mit HFpEF validiert werden? Wie verändert sich das körperliche Wohlbefinden durch körperliches Training bei diesen Patienten?

Methoden: Die Fragestellungen waren vordefinierte Analysen zweier Studien: Ex-DHF-P verglich strukturiertes körperliches Training mit Standardtherapie bei Patienten mit HFpEF (n=64). CIBIS-ELD untersuchte die Verträglichkeit und Wirkung zweier Betablocker (Bisoprolol vs. Carvedilol) bei Herzinsuffizienzpatienten (n=883). Bei Randomisierung und nach 3 Monaten wurden klinische Parameter, Lebensqualität (SF-36), Depression (Patient-Health-Questionnaire for Depression, PHQ-D) und körperliches Wohlbefinden (FEW16) untersucht.

### **Ergebnisse:**

Die körperliche Belastbarkeit verbesserte sich in der Trainingsgruppe der Ex-DHF-P Studie (mittlere Zunahme peakVO2 +3,3 ml/min/kg; 95%Cl: 1,8-4,8, p<0,001). Der physische Summenscore des SF-36 nahm zu (+15; 95%Cl: 7-24, p<0.001). Veränderungen der Lebensqualität (beide SF-36 Scores) waren bei CIBIS-ELD weniger durch klinische Faktoren (6-Minuten-Gehtest beta=0,14; 95%Cl: 0,06-0,20; NYHA-Klasse beta=-0,12; 95%Cl: -0,20--0,04) und mehr durch die Veränderung des Depressions-Scores bedingt (baseline 6,6±5,0; change -1,0±5,3; beta=-0,29; 95%Cl: -0,37--0,21). Der FEW16 zeigte gute interne Konsistenz (Cronbachs-Alpha 0,85–0,93) und Korrelation mit beiden SF-36- und PHQ-D-Skalen (Spearmans Rho 0,6; 0,47; -0,8; p<0,001). Im Gegensatz zum SF-36 waren die Unterschiede zwischen Kontroll- und Trainingsgruppe jedoch nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Körperliches Training verbesserte bei Patienten mit HFpEF die Belastbarkeit und die Lebensqualität. Psychosoziale Faktoren, wie die Depression, spielen eine große Rolle bei Veränderungen der Lebensqualität. Obwohl der FEW-16 Fragebogen gute Reliabilität und Korrelation mit etablierten Fragebögen zeigte, reflektierte er die Veränderung durch die Intervention nicht ausreichend.

## Abstract (English)

Background: Heart failure is a common disease with bad prognosis and impaired quality of life (QoL). Approximately half of these patients have a reduced ejection fraction (HFrEF), while it is preserved in the other half (HFpEF). Whereas in HFrEF physical training is recommended to improve exercise capacity and QoL, little is known of the effects of physical training in HFpEF. The improvement of QoL is one major goal of heart failure therapy, however, it is unclear how and to which extent QoL is influenced by clinical and psychosocial factors. Recently the questionnaire for assessment of physical well-being (FEW16) has been validated in HFrEF, yet this questionnaire has not been evaluated in HFpEF and little is known about the change of physical wellbeing during a training intervention.

#### Aim:

- 1. How is the change in exercise capacity (peakVO2) and QoL (Short-Form-Health-Survey, SF-36) after 3 months exercise training in patients with HFpEF?
- 2. How and to which extent are changes in QoL (SF-36) influenced by clinical and psychosocial factors in patients with heart failure
- 3. Can the FEW16 be validated in patients with HFpEF? How does physical wellbeing change after 3 months of exercise training?

<u>Methods:</u> These are prespecified analyses of two trials: Ex-DHF-P compared structured exercise training with usual care in patients with HFpEF (n=64). CIBIS-ELD investigated the tolerability and clinical effects of two beta-blockers (bisoprolol vs. carvedilol) in patients with heart failure (n=883). At randomization and after 3 months clinical parameters, QoL (SF-36), depression (Patient-Health-Questionnaire for Depression, PHQ-D) and physical wellbeing (FEW16) were assessed.

Results: With exercise training peak VO2 increased (mean benefit peakVO2 +3,3 ml/min/kg; 95%CI: 1,8-4,8, p<0,001) and physical functioning-score of the SF-36 improved in the Ex-DHF-P trial (+15; 95%CI: 7-24, p<0.001). Changes in QoL (both SF36 component scores) were in CIBIS-ELD less determined by clinical factors (6-minutes-walktest beta=0,14; 95%CI: 0,06-0,20; NYHA-Class beta=-0,12; 95%CI: -0,20--0,04) but were mainly predicted by change in depression-score (baseline 6,6±5,0; change -1,0±5,3; beta=-0,29; 95%CI: -0,37--0,21). FEW-16 showed good reliability (Cronbach's-Alpha 0,85-0,93) and correlation with both SF-36-scales and PHQ-D (Spearman's rho 0,6; 0,47; and -0,8; p<0,001). In contrast to the SF36, the FEW16 did not detect differences between training and usual care group.

<u>Conclusion</u>: Exercise training improved exercise capacity and QoL in patients with HFpEF. Psychosocial factors, like depression, had a strong influence on changes of QoL. The FEW16-questionnaire showed good reliability and correlation with established questionnaires, however, it did not reflect different changes between the treatment groups.

## Einführung

Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung mit schlechter Prognose [1]. Etwa die Hälfte der Patienten hat eine reduzierte Ejektionsfraktion (HFrEF), bei der andern Hälfte ist die EF erhalten (HFpEF) [2]. Neben reduzierter Belastbarkeit, verkürzter Lebenserwartung und häufiger Hospitalisierung leiden HFpEF Patienten häufig unter eingeschränkter Lebensqualität [3–5]. Epidemiologische Daten zeigen, dass die Prävalenz der HFpEF steigend ist [2]. Während bei der HFrEF körperliches Training zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität empfohlen wird, ist die Rolle von körperlichem Training bei HFpEF unklar [1]. Darüber hinaus konnte bislang keine pharmakologische Therapie für Patienten mit HFpEF identifiziert werden, die die Morbidität und Mortalität verbessert [1]. Demgegenüber gibt es Hinweise aus kleineren Studien, dass körperliches Training verschiedene pathopysiologische Ursachen der diastolischen Dysfunktion, wie z.B. endotheliale Dysfunktion oder das metabolische Syndrom, verbessern kann [6,7]. Die Exercise training in Diastolic Heart Failure Pilot Study (Ex-DHF-P), an der sich unsere Arbeitsgruppe maßgeblich beteiligte, ist die erste kontrollierte Studie, die körperliches Training mit der empfohlenen Standardbehandlung verglich [8].

Neben der Verbesserung der Sterblichkeit und Reduktion von Krankenhausaufhalten ist die Verbesserung der Lebensqualität laut internationaler Leitlinien ein Hauptziel der Therapie [1]. Außerdem gibt es einen engen Zusammenhang zwischen der berichteten Lebensqualität und der Mortalität [3]. Depression ist eine häufige Co-Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz [9]. Bei den hier bestehende Assoziationen zwischen der Depression und der Lebensqualität ist unklar, ob es sich um ein Überlappen der Symptome handelt oder ob es sich um einen unabhängigen Effekt der Depression handelt [10]. Die Lebensqualität konnte bei Herzinsuffizienz-Patienten bereits durch verschiedene Therapien verbessert werden. In der durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführten Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD) verbesserten sich die Lebensqualität-Scores und klinische Marker des Herzinsuffizienz-Schweregrades, wie die NYHA Klasse, Ejektionsfraktion und die 6-Minuten Gehstrecke [11]. Allerdings ist bislang unklar, inwieweit diese Veränderungen der Lebensqualität durch die Veränderung klinischer und psychosozialer Faktoren bedingt sind [12].

Kürzlich wurde der Fragebogen zur Erhebung des körperlichen Wohlbefindens (FEW16) bei Patienten mit HFrEF validiert [13]. Bei diesem Fragebogen werden vorhandene Fertigkeiten und positives Befinden erfragt und nicht, wie bei anderen Fragebögen, die Abwesenheit von Krankheit und Behinderungen [14]. Die Patienten sollen so ermuntert werden, sich ihrer individuellen Möglichkeiten bewusst zu werden. Der FEW16 besteht aus den 4 Subskalen "Widerstandsfähigkeit", "Genussfähigkeit", "Innere Ruhe" und "Vitalität", die wiederum aus je vier Items bestehen. Die Bedeutung von patient-reported outcomes (PRO) als Studienziel bei kardiovaskulären Studien wurde zuletzt häufig betont [15]. Wenig ist bislang bekannt wie valide der FEW16 bei HFpEF ist und wie sich das körperliche Wohlbefinden bei einer Trainingsintervention ändert [16]. In der Ex-DHF-P Studie konnte bereits gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität, gemessen anhand des krankheitsübergreifendem Fragebogen SF 36 verbesserte [8].

## Ziele

Folgende Fragestellungen werden mit der vorliegenden Arbeit beantwortet:

- 1. Wie verändert sich die körperliche Belastbarkeit (PeakVO2) und die Lebensqualität (Short-Form-Health-Survey, SF-36) nach 3 Monaten körperlichem Training bei Patienten mit HFpEF?
- 2. Wie und in welcher Ausprägung sind Veränderungen der Lebensqualität (SF-36) bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch klinische und psychosoziale Faktoren bedingt.
- 3. Kann der FEW-16 bei Patienten mit HFpEF validiert werden? Wie verändert sich das körperliche Wohlbefinden durch körperliches Training bei diesen Patienten?

## Methodik

Die Fragestellungen waren vordefinierte Analysen zweier Studien: Ex-DHF-P verglich strukturiertes körperliches Training mit Standardtherapie bei Patienten mit HFpEF (n=64). CIBIS-ELD untersuchte die Verträglichkeit und Wirkung zweier Betablocker (Bisoprolol vs. Carvedilol) bei Herzinsuffizienzpatienten (n=883). Bei Randomisierung und nach 3 Monaten wurden klinische Parameter, Lebensqualität (SF-36), Depression (Patient-Health-Questionnaire for Depression, PHQ-D) und körperliches Wohlbefinden (FEW16) untersucht. Beide Studien wurden von den relevanten lokalen Ethikkommissionen und den Behörden genehmigt. Alle studienbezogenen Maßnahmen erfolgten nur nach vorheriger Aufklärung und schriftlicher Zustimmung durch die Patienten. Beide Studien folgen den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und Good Clinical Practice.

In Ex-DHF-P wurden Patienten älter als 45 Jahre mit symptomatischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II und III mit einer EF ≥50% und echokardiografischen Zeichen diastolischer Dysfunktion ≥ Grad I (nach American Society of Echocardiography [17]), im Sinusrhythmus und einem der folgenden Risikofaktoren eingeschlossen: Übergewicht, Diabetes, Hypertonie, Hyperlipoproteanaemie und Rauchen. Ausschlusskriterien waren Erkrankungen, die zu ähnlichen Symptome wie HFpEF führen, wie z.B. pulmonalen Erkrankungen. Des weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die aufgrund von kardialen Erkrankungen und anderen Diagnosen nicht in der Lage waren am körperlichen Training teilzunehmen (z.B. Myokarditiis, unkontrollierter Hypertonus). Die Patienten wurden an drei universitären Studienzentren in Deutschland eingeschlossen und anschließend 2:1 zu körperlichem Training oder in die Kontrollgruppe randomisiert. Patienten der Trainingsgruppe nahmen über 3 Monate in 32 Sitzungen an kombiniertem Ausdauer- und Krafttraining teil. Die Intensität des 15 Wiederholungen pro mit jeweils Muskelgruppe Wiederholungsmaximum angepasst (60-65%). Das Ausdauertraining orientierte sich an der Herzfrequenz (initial 50-60%, später 70%) bei maximaler Sauerstoffaufnahme. Patienten der Kontrollgruppe sollten ihre alltäglichen Belastungen weiterhin durchführen. Alle Patienten wurden entsprechend der Leitlinien optimal hinsichtlich der Herzinsuffizienz und der Komorbiditäten behandelt [1, 8]. EX-DHF-P ist registriert unter ISRCTN42524037.

CIBIS-ELD verglich in 21 Studienzentren in Deutschland, Montenegro, Serbien und Slowenien die klinischen Effekte und die Verträglichkeit von Bisoprolol vs. Carvedilol und schloss hierzu symptomatische Herzinsuffizienzpatienten älter als 65 Jahre der NYHA Klasse ≥ II oder einer LVEF ≤ 45% ein. Ausgeschlossen waren Patienten, die bereits mit einer ausreichend hohen Dosis eines Betablockers behandelt wurden (>1/4 der empfohlenen Tagesdosis) oder die, die wegen Kontraindikationen keinen Betablocker erhalten konnten (z.B. Bradykardie <55 Schläge pro Minute, Diagnose eines Asthma bronchiale). Nach dem Einschluss und dem Erheben der Baseline Charakteristika inklusive klinischer Variablen, echokardiografischer Parameter und der Lebensqualität erfolgte die Titration auf die empfohlene Zieldosis über einen Zeitraum von 10-12 Wochen. Dosissteigerungen erfolgten nach Möglichkeit als Verdopplung der Dosis. Längere Dosisintervalle als 14 Tage waren hierbei individuell möglich. Anschließend wurden o.g. Parameter erneut gemessen [18]. CIBIS-ELD ist registriert unter ISRCTN34827306.

### <u>Datenerhebung und Instrumente</u>

<u>SF-36:</u> In beiden Studien wurde die Lebensqualität mit Hilfe des krankheitsübergreifenden Fragebogens 6-Item Short Form Health Survey (SF-36) festgestellt [19]. Dieser Fragebogen wurde bereits in der Vergangenheit für die Validierung von Fragebögen eingesetzt [20]. 36 Items bilden 8 Subskalen: "Körperliche Schmerzen", "Körperliche Rollenfunktion", "Emotionale Rollenfunktion", "Allgemeine Gesundheit", "Psychisches Wohlbefinden", "Körperliche Funktionsfähigkeit", "Soziale Funktionsfähigkeit", "Vitalität". Die einzelnen Items werden auf Likertskalen bzw. mit ja oder nein beantwortet, umkodiert, skalenweise geordnet und aufaddiert. Ein Punktwert von 100 zeigt die bestmögliche Lebensqualität an. Außerdem werden zwei übergreifende Skalen berechnet; eine mit für die physische Lebensqualität relevanten Items und die andere mit für die psychische Lebensqualität wichtigen Items.

<u>PHQ:</u> Außerdem wurde in der CIBIS-ELD Studie Depression mit Hilfe des Patient Health Questionnaire (PHQ) gemessen. Der PHQ gilt als Standardinstrument für die Diagnose von Depression in der primären Gesundheitsversorgung und weist gute Reliabilität und Validität auf [21]. Bei diesem Instrument bedeuten höhere Scores mehr depressive Symptome.

<u>FEW-16</u>: Der FEW-16 besteht aus 16 Items, deren Beantwortung mittels einer 6-Punkt-Likert-Skala erfolgt (5 = trifft vollkommen zu; hohe Werte = gutes Wohlbefinden). Die gemittelten Itemwerte einer Subskala (je 4 Items) ergeben den Subskalenwert, die 4 gemittelten Subskalenwerte den FEW16-Gesamtwert. Ein fehlender Itemwert kann je Subskala durch den Subskalenwert ersetzt werden.

#### **Statistik**

Änderungen innerhalb der Gruppen während des Follow ups wurden durch den t Test für verbundene Stichproben untersucht. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Follow-up Werten als abhängige Variable, den Baseline Messungen als Kovariate und der Behandlungsgruppe als unabhängigen Variablen erfolgte für den Gruppenvergleich. Daten werden als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt. Nicht normal verteilte Daten werden als Median und Interquartilenabstand wiedergegeben. Veränderungen in der NYHA Klasse wurden mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Analysen erfolgten nach dem Intention-to-treat Prinzip. Die konfirmatorische Faktorenanalyse mit "Maximum-likelihood"-Schätzung erfolgte anhand der originalen Faktorenstruktur zur Validierung des FEW16. Die Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation untersuchte, wie gut die Faktorenstruktur durch eine exploratorische Faktorenanalyse reproduziert wird. Die Intraklassenkorrelationen und Cronbachs-Alpha-Koeffizient wurden als Maß der internen Konsistenz verwendet. Mit Hilfe der Analyse des Medians sowie der 25./75. Perzentile wurde die Itemschwierigkeit beurteilt. Die Spearman-Rangkorrelation wurde für die Kreuzvalidierung durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,5 festgelegt. Die Berechnungen erfolgten mittels SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) und R (R Core Team [2013]. Vienna, Austria.http://www.R-project.org/).

## **Ergebnisse**

1. Wie verändert sich die körperliche Belastbarkeit (PeakVO2) und die Lebensqualität (Short-Form-Health-Survey, SF-36) nach 3 Monaten körperlichem Training bei Patienten mit HFpEF?

Die Beantwortung dieser Frage erfolgte durch die Ex-DHF-P Studie. Das Flow Chart der Studie ist in Abbildung 1 wiedergegeben. 44 Patienten der Trainingsgruppe und 20 der Kontrollgruppe wurden analysiert. Es handelte sich um ein typisches HFpEF Kollektiv mit Patienten im mittleren Alter von 65 Jahren, 56% waren Frauen, der mittlere Body Mass Index betrug 34 kg/m². 84% waren in der NYHA Klasse II, der Rest in NYHA III. Die mittlere EF betrug 67%. Diastolische Dysfunktion Grad I zeigten 72%, der Rest zeigte eine Dysfunktion Grad II. 45% wurden mit einem Diuretikum, 66% mit einem ACE-Hemmer/T1-Blocker und 50% mit einem Betablocker behandelt. Die demografischen Variablen, Anamnese, körperliche Untersuchung und Echokardiografie unterschieden sich in der Trainings- und Kontrollgruppe bei Studienbeginn nicht.

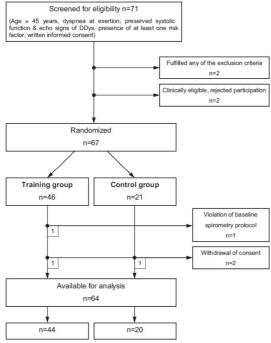


Abbildung 1: Flow Chart der Studie. Edelmann et al. 2011

Tabelle 1 zeigt die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit in der Trainingsgruppe (mittlere Zunahme peakVO2 +3,3 ml/min/kg) und die Verbesserung des physische Summenscore des SF-36 (+15). Die NYHA Klasse verbesserte sich bei 14 Patienten in der Trainingsgruppe und bei keinem der Kontrollgruppe. Andere Parameter, wie z.B. die Medikation, der BMI oder der Blutdruck unterschieden sich auch nach dem Training nicht signifikant in beiden Gruppen.

	0		
	Treatn	nent Group	
Variable	Training	Control	Difference Between Groups
Peak Vo <sub>2</sub> , ml/min/kg primary			
Baseline	16.1 ± 4.9	$16.7 \pm 4.7$	
Follow-up	$18.7 \pm 5.4$	$\textbf{16.0} \pm \textbf{6.0}$	
Change	2.6 (1.8 to 3.4)	-0.7 (-2.1 to 0.7)	3.3 (1.8 to 4.8)
p value	< 0.001	0.34	< 0.001
SF-36 physical functioning scale			
Number of responders	40	20	
Baseline	65 ± 22	71 ± 20	
Follow-up	79 ± 19	67 ± 24	
Change	14 (8 to 19)	-4 (-11 to 4)	15 (7 to 24)
p value	< 0.001	0.30	0.001

Tabelle 1: Daten dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung (95% Konfidenzintervall). VO2 = Sauerstoff-Aufnahme; SF-36 = 36-Item Short-Form Health Survey. Edelmann et al. 2011

Außerdem besserten sich echokardiografische Marker der diastolischen Funktion: Abnahme des E/é um 3,2 und Rückgang des LAVI um 4,0 ml/m² (Tabelle 2).

E/e' ratio			
Baseline	$12.8 \pm 3.2$	$13.5 \pm 4.6$	
Follow-up	$10.5 \pm 2.5$	$14.1 \pm 3.9$	
Change	-2.3 (-3.0 to -1.6)	0.6 (-0.5 to 1.8)	-3.2 (-4.3 to -2.1)
p value	< 0.001	0.26	< 0.001
Left atrial volume index, ml/m <sup>2</sup>			
Baseline	$27.9 \pm 7.6$	$28.2 \pm 8.8$	
Follow-up	$24.3 \pm 6.5$	$28.6 \pm 9.2$	
Change	-3.7 ( $-4.9$ to $-2.4$ )	0.3 (-0.7 to 1.4)	-4.0 (-5.9 to -2.2)
p value	< 0.001	0.53	< 0.001

Tabelle 2: Daten dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung (95% Konfidenzintervall). Edelmann et al. 2011

In der Abbildung 2 sind der primäre Endpunkt (Change in peak VO2) und die wesentlichen sekundären Endpunkte (Echokardiografie und Lebensqualität) grafisch dargestellt.

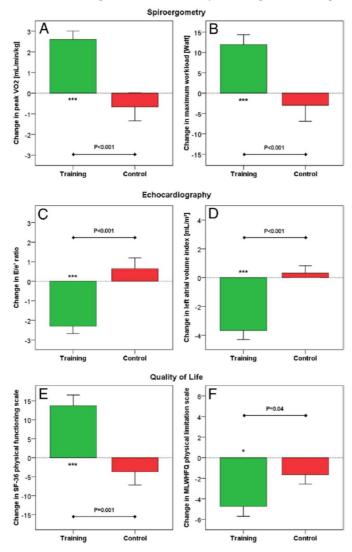


Abbildung 2: Veränderungen des primären Endpunktes und relevanter sekundärer Endpunkte Endpoints von Baseline bis Follow-up: Spiroergometrie (A und B), Echokardiografie (C und D), und QoL (E und F) Parameter. \*\*\*p< 0.001 für Veränderungen innerhalb der Gruppe). VO2 = Sauerstoff-Aufnahme. Edelmann et al. 2011

Abbildung 3 zeigt den Zusammenhang zwischen den echokardiografischen Parametern der diastolischen Funktion mit der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Die Zunahme der Belastbarkeit (r=-37, p=0,002) und die Verbesserung der Lebensqualität (r=-0.46, p<0.001) korrelierten mit der Verbesserung der diastolischen Funktion.

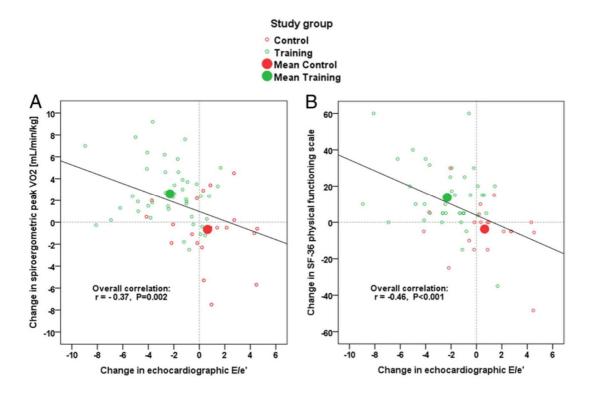


Abbildung 3: Darstellung der Veränderung der Sauerstoff-Aufnahme (links, Y-Achse) im Verhältnis zur diastolischen Funktion (links, X-Achse), sowie der Lebensqualität (rechts, Y-Achse) im Verhältnis zur diastolischen Funktion (rechts, x-Achse). Patienten der Trainingsgruppe verbesserten sich in der maximalen Sauerstoff-Aufnahme zusammen mit der diastolischen Funktion (links) und in der Lebensqualität zusammen mit der diastolischen Funktion: Grüne Datenpunkte der Trainingsgruppe verschieben sich nach oben und nach links). Patienten der Kontrollgruppe sind in Rot dargestellt. Große Punkte sind die Mittelwerte. Edelmann et al. 2011

2. Wie und in welcher Ausprägung sind Veränderungen der Lebensqualität (SF-36) bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch klinische und psychosoziale Faktoren bedingt.

Diese Frage haben wir im Rahmen der CIBI-ELS Studie beantwortet. Wie im Flow Chart angegeben waren die Lebensqualitäts-Daten bei 589 Patienten bei baseline und follow-up verfügbar (292 Bisoprolol, 297 Carvedilol). Das untersuchte Kollektiv ist typisch für ältere Herzinsuffizienzpatienten mit einem mittleren Alter von 72 Jahren, 68% männlichen Geschlechts und einer mittleren Ejektionsfraktion von 40%. In der NYHA Klasse I-II waren 70%, der Rest war in der Klasse III-IV. Die Lebensqualität war, wie in dem Kollektiv zu erwarten, reduziert mit den folgenden SF-36 Scores: physical component 38.2±9.5; psychosocial component 45.2±12.0).

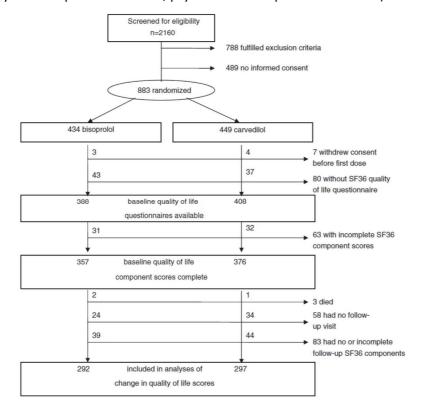


Abbildung 1: Trial flow chart. Scherer et al 2013

Wir konnten zeigen, dass sich alle Dimensionen der Lebensqualität im Laufe der Studie verbesserten (p<0.001, Abbildung 2).

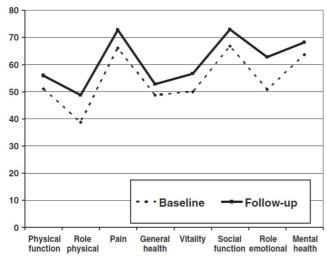


Abbildung. 2: Dimensionen der Lebensqualität vor und nach der Betablocker Titration (n=589; alle Veränderungen signifikant, p<0.001). Scherer et al 2013.

Die Verbesserung im Depressions-Score (baseline 6,6±5,0; change –1,0±5,3) war der stärkste Prädiktor für eine Verbesserung der Lebensqualität (beta=–0,29; 95% confidence interval (CI) –0,37 to –0,21), stärker noch als Veränderungen beim 6-Minuten Gehtest (beta=0,14; 95% CI 0,06 to 0,20) oder bei der NYHA-Klasse (beta=–0,12; 95% CI–0,20 to –0,04). Andere kardiale Parameter, wie z.B. die Ejektionsfraktion oder die Herzfrequenz waren keine unabhängigen Prädiktoren für die Lebensqualität.

	Model I; dependent: Change in phys. QoL		Model II; depender Change in	it: psych. QoL	
	Beta	p	Beta	p	
Block I					
Age	071	.044	.059	.052	
Sex	024	.541	.002	.946	
Smoking status (baseline)	.005	.891	.024	.445	
CHD	.045	.329	033	.409	
History of MI	.019	.687	.057	.158	
Baseline NYHA class	054	.195	097	.007	
Baseline 6 min walking distance	.113	.006	020	.565	
Baseline LVEF [%]	013	.764	097	.008	
COPD	089	.012	.044	.155	
Baseline antidepressant meds	044	.204	001	.979	
Block II					
Baseline SF-36 component*	619	<.0005	703	<.0005	
Baseline PHQ depression	240	<.0005	442	<.0005	
Block III					
Change in 6 min walking distance	.135	<.0005	029	.362	
Change in LVEF	.057	.131	002	.956	
Change in NYHA class	117	.004	145	<.0005	
Change in heart rate	031	.362	035	.244	
Change in PHQ depression	291	<.0005	529	<.0005	
Change in model R <sup>2</sup>					
Block I	.053	.001	.022	.267	
Block II	.248	<.0005	.300	<.0005	
Block III	.096	<.0005	.226	<.0005	
Adjusted R <sup>2</sup> for full model	.377	<.0005	.533	<.0005	

Significant coefficients printed in boldface.

Table 1: Prädiktoren der Veränderung der SF36 Lebensqualitätskomponenten in Abhängigkeit von Baseline Charakteristika, Veränderung von klinischen Variablen während der Betablocker Titration (multiple lineare Regressionsanalyse; n=548). Scherer et al, 2013.

3. Kann der FEW-16 bei Patienten mit HFpEF validiert werden? Wie verändert sich das körperliche Wohlbefinden durch körperliches Training bei diesen Patienten?

Ich habe den FEW-16 Fragebogen im Rahmen der Ex-DHF-P-Studie validiert und das körperliche Wohlbefinden der Patienten untersucht. Für diese präspezifizierte Analyse wurden 20 Patienten der Kontrollgruppe und 41 der Trainingsgruppe eingeschlossen. Die Basischarakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Es handelte sich um ein typisches Kollektiv von Patienten mit HFpEF.

Werte bzw. Häufigkeiten	Kontrollgruppe (n = 20)	Trainingsgruppe (n = 41)
Alter (MW ± SD)	65 ± 6	64 ± 7,8
Geschlecht männlich (%)	40	45
BMI (MW ± SD)	30,4 ± 3,4	30,7 ± 5,3
NYHA I/II/III (%)	0/95/5	0/80/20
LAVI (MW ± SD)	27,7 ± 9,3	27,9 ± 7,7
$E/é (MW \pm SD)$	13,3 ± 4,6	12,6 ± 3,3
$VO_{2max}$ (MW ± SD)	16,7 ± 4,6	16,4 ± 4,6
LVEF (MW ± SD)	67 ± 7,5	67 ± 6,8
6-Minuten-Gehdistanz (MW ± SD)	551 ± 86	550 ± 84
Myokardinfarkt (%)	0	0
Hypertonie (%)	80	86
Adipositas (%)	60	48
Diabetes mellitus (%)	10	14
Hyperlipidämie (%)	55	43
Nichtraucher/Ex-Raucher/Raucher (%)	45/50/5	41/48/11
Alkoholische Getränke (Anzahl Gläser pro Woche)	2,12 ± 3,01	2,94 ± 5,9
ACE-Hemmer (%)	37	43
Betablocker (%)	63	48
Aldosteronantagonisten (%)	5	2
Nitrite (%)	0	0
Statine (%)	26	27
ASS (%)	26	27

**MW** Mittelwert, **SD** Standardabweichung ("standard deviation"), **BMI** Body-Mass-Index, **NYHA** New York Heart Association, **LAVI** linksatrialer Volumenindex, **E/é** diastolische Funktion, **VO**<sub>2max</sub> maximale Sauerstoffaufnahme, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, **ACE** "angiotensin-converting enzyme", **ASS** Acetylsalicylsäure.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten der FEW-Validierungsstudie. Jahandar Lashki et al. 2016

Der FEW16 zeigte eine gute interne Konsistenz (Cronbachs-Alpha 0,85–0,93) der Subskalen (Tabelle 2).

Subskala	Median	25./75. Perzentile	Cronbachs Alpha
Widerstandsfähigkeit	3,0	2,2/4	0,936
Genussfähigkeit	3,2	2,8/4	0,853
Vitalität	3,0	2,0/4	0,926
Innere Ruhe	3,5	2,7/4	0,928
FEW16	3	2,4/3,7	0,951

Tabelle 2: Statistische Kennzahlen für die Verteilung sowie die interne Konsistenz der FEW16-Subskalen. Jahandar Lashki et al. 2016

Es zeigte sich eine gute Korrelation des FEW16-Gesamtscores (total score FEW16) mit der physischen und psychologischen Komponentenskala des SF36 (36k) bei Studienbeginn (n = 61; Spearmans Rho 0,47; 0,6; -p<0,001, Abbildung 1a) und mit dem PHQ-D Gesamtwert (-0,8; p<0,001, nicht abgebildet).

In der exploratorischen Faktorenanalyse ergab sich die bekannte Vierfaktorenstruktur mit einer Ausnahme bei Item 7 (Abbildung 1 b). 76% der Varianz der 16 Items sind durch die 4 Faktoren erklärt.

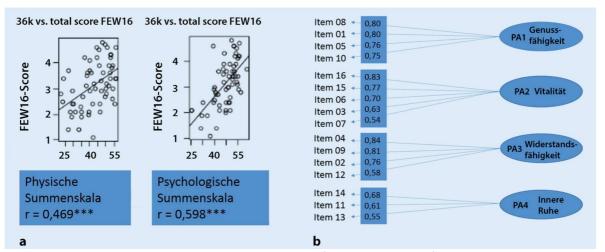


Abbildung 1a: Korrelationen des FEW16-Gesamtscores (total score FEW16) mit der psychologischen und physischen Komponentenskala des SF36 (36k) bei Studienbeginn (n = 61; \*\*\*p < 0,001).

Abbildung 1b: Faktorenstruktur des FEW16 bei Studienbeginn mit Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation. Jahandar Lashki et al. 2016

Die Ergebnisse der Kreuzvalidierung der FEW16-Subskalen mit den Subskalenergebnissen des SF36 und dem PHQ-D-sind in Tabelle 3 dargestellt.

	ltem	Wider- stands- fähigkeit	Genuss- fähigkeit	Vitalität	Innere Ruhe	FEW16
SF36	Vitalität	0,658***	0,564***	0,744***	0,603***	0,762***
	Psychisches Wohlbefinden	0,524***	0,512***	0,670***	0,718***	0,708***
	Psychosoziale Summenskala	0,391**	0,427***	0,603***	0,653***	0,598***
	Allgemeiner Gesundheitszustand	0,618***	0,358**	0,584***	0,428***	0,583***
	Soziale Rollenfunktion	0,392**	0,303*	0,523***	0,423***	0,511***
	Körperliche Summenskala	0,513***	0,314*	0,459***	0,311*	0,469***
	Körperliche Rollenfunktion	0,514***	0,238	0,459***	0,300*	0,461***
	Körperliche Funktionsfähig- keit	0,441***	0,341**	0,412***	0,260*	0,438***
	Schmerz	0,414***	0,271*	0,378**	0,326**	0,426***
	Emotionale Rollenfunktion	0,291*	0,201	0,371**	0,353**	0,361**
PHQ-D	Depressivität	-0,607***	-0,596***	-0,790***	-0,740***	-0,802***
Statistik: Spearman-Rangkorrelation $\mathbf{p} < 0.001$ ; $\mathbf{p} < 0.01$ ; $\mathbf{p} < 0.05$						

Tabelle 3: Kreuzvalidierung: Korrelation der FEW16-Subskalen und des FEW-Gesamtscores mit den Subskalenergebnissen des SF36 und dem PHQ-D-Gesamtwert bei Studienbeginn. Jahandar Lashki et al. 2016

Tabelle 4 zeigt die Korrelation der FEW16-Subskalen mit klinischen Parametern bei Studienbeginn. Interessanterweise korrelierte hohes Probandenalter mit einem höheren FEW16-Gesamtscore und höherer "Widerstandfähigkeit" sowie längerer 6-Minuten-Gehweg mit höherer "Widerstandsfähigkeit" (p < 0,05). "Vitalität", "Innere Ruhe" und der FEW16-Gesamtscore korrelierten negativ mit der Diagnose einer Depression.

	Variable	Widerstands- fähigkeit	Genuss- fähigkeit	Vitalität	Innere Ruhe	FEW16
Klinische	Alter	0,353**	0,112	0,244	0,176	0,274*
Parameter	6-Minuten-Gehtest	0,290*	0,218	0,214	0,043	0,215
	E/é	-0,025	0,006	0,044	0,007	0,016
	LAVI	0,046	-0,085	0,055	-0,111	-0,029
	VO <sub>2max</sub>	0,231	0,180	0,192	0,026	0,185
	LVEF	-0,194	-0,019	-0,034	0,014	-0,074
	Herzfrequzenz	-0,216	0,054	-0,204	-0,027	-0,132
	Geschlecht	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	NYHA	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	Major Depression	n. s.	n. s.	•	•	**

Statistik: Spearman-Rangkorrelation (Messwerte), Kruskal-Wallis-Rangsummen-Test (Kategorien); n = 61

E/é diastolische Funktion, *LAVI* linksatrialer Volumenindex, *VO*<sub>2max</sub> maximale Sauerstoffaufnahme, *LVEF* linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *NYHA* New York Heart Association, *n. s.* nicht signifikant

Tabelle 4: Korrelation der FEW16-Subskalen mit klinischen Parametern bei Studienbeginn, Jahandar Lashki et al. 2016

<sup>\*\*</sup>p < 0,01; \*p < 0,5

Im Verlauf der Studie zeigten sich in der Trainingsgruppe eine Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens in der Subskala Widerstandsfähigkeit und im FEW-Gesamtscore. Jedoch unterschieden sich die jeweiligen Änderungen zwischen Baseline und Follow-up hierbei nicht zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe. In den anderen Subskalen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Widerstandsfähigkeit         Baseline $3,3 \pm 0,95$ $2,92 \pm 1,13$ $-$ Follow-up $3,3 \pm 1$ $3,3 \pm 1$ $-$ Unterschied $0,089 (-0,17/0,35)$ $0,33 (0,06/0,59)$ $0,208 (-0,19/0,66)$ p-Wert $0,482$ $0,016^{\circ}$ $0,271$ Genussfähigkeit         Baseline $3,3 \pm 0,93$ $3,3 \pm 0,87$ $-$ Follow-up $3,3 \pm 1$ $3,5 \pm 0,96$ $-$ Unterschied $0,058 (-0,178/0,294)$ $0,256 (-0,04/0,55)$ $0,157 (-0,26/0,66)$ p-Wert $0,612$ $0,085$ $0,395$ Vitalität $0,085$ $0,395$ Baseline $3,12 \pm 0,72$ $2,9 \pm 1,35$ $-$ Follow-up $3,3 \pm 0,84$ $3,11 \pm 1,35$ $-$ Unterschied $0,084 (-0,26/0,43)$ $0,214 (-0,07/0,5)$ $0,149 (-0,35/0,61)$ p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe           Baseline $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ $-$ Unterschied $0,044 (-0,27/0,36)$ $0,2 (-0,03/0,43)$	Variable/Item	Kontrollgruppe	Trainingsgruppe	Gruppenunterschied
Follow-up 3,3 ± 1 3,3 ± 1 - Unterschied 0,089 (-0,17/0,35) 0,33 (0,06/0,59) 0,208 (-0,19/0,66) p-Wert 0,482 0,016 0,271  Genussfähigkeit  Baseline 3,3 ± 0,93 3,3 ± 0,87 - Follow-up 3,3 ± 1 3,5 ± 0,96 - Unterschied 0,058 (-0,178/0,294) 0,256 (-0,04/0,55) 0,157 (-0,26/0,66) p-Wert 0,612 0,085 0,395  Vitalität  Baseline 3,12 ± 0,72 2,9 ± 1,35 - Follow-up 3,3 ± 0,84 3,11 ± 1,35 - Unterschied 0,084 (-0,26/0,43) 0,214 (-0,07/0,5) 0,149 (-0,35/0,61) p-Wert 0,610 0,142 0,589  Innere Ruhe  Baseline 3,6 ± 0,79 3,16 ± 1,09 - Follow-up 3,6 ± 0,88 3,4 ± 1,11 - Unterschied 0,044 (-0,27/0,36) 0,2 (-0,03/0,43) 0,122 (-0,24/0,56) p-Wert 0,771 0,083 0,439  Gesamtscore FEW16  Baseline 3,3 ± 0,72 3,05 ± 0,95 -	Widerstandsfähigkeit			
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Baseline	3,3 ± 0,95	2,92 ± 1,13	_
p-Wert $0,482$ $0,016^{\circ}$ $0,271$ Genussfähigkeit         3,3 ± 0,93 $3,3 \pm 0,87$ –           Follow-up $3,3 \pm 1$ $3,5 \pm 0,96$ –           Unterschied $0,058$ ( $-0,178/0,294$ ) $0,256$ ( $-0,04/0,55$ ) $0,157$ ( $-0,26/0,66$ )           p-Wert $0,612$ $0,085$ $0,395$ Vitalität         3,12 ± 0,72 $2,9 \pm 1,35$ –           Follow-up $3,3 \pm 0,84$ $3,11 \pm 1,35$ –           Unterschied $0,084$ ( $-0,26/0,43$ ) $0,214$ ( $-0,07/0,5$ ) $0,149$ ( $-0,35/0,61$ )           p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe           Baseline $3,6 \pm 0,79$ $3,16 \pm 1,09$ –           Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ –           Unterschied $0,044$ ( $-0,27/0,36$ ) $0,2$ ( $-0,03/0,43$ ) $0,122$ ( $-0,24/0,56$ )           p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16           Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ –	Follow-up	3,3 ± 1	3,3 ± 1	_
Genussfähigkeit         Baseline $3,3 \pm 0,93$ $3,3 \pm 0,87$ –         Follow-up $3,3 \pm 1$ $3,5 \pm 0,96$ –         Unterschied $0,058 (-0,178/0,294)$ $0,256 (-0,04/0,55)$ $0,157 (-0,26/0,66)$ p-Wert $0,612$ $0,085$ $0,395$ Vitalität         Baseline $3,12 \pm 0,72$ $2,9 \pm 1,35$ –         Follow-up $3,3 \pm 0,84$ $3,11 \pm 1,35$ –         Unterschied $0,084 (-0,26/0,43)$ $0,214 (-0,07/0,5)$ $0,149 (-0,35/0,61)$ p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe         Baseline $3,6 \pm 0,79$ $3,16 \pm 1,09$ –         Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ –         Unterschied $0,044 (-0,27/0,36)$ $0,2 (-0,03/0,43)$ $0,122 (-0,24/0,56)$ p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16         Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ –	Unterschied	0,089 (-0,17/0,35)	0,33 (0,06/0,59)	0,208 (-0,19/0,66)
Baseline $3,3 \pm 0,93$ $3,3 \pm 0,87$ -         Follow-up $3,3 \pm 1$ $3,5 \pm 0,96$ -         Unterschied $0,058 (-0,178/0,294)$ $0,256 (-0,04/0,55)$ $0,157 (-0,26/0,66)$ p-Wert $0,612$ $0,085$ $0,395$ Vitalität         Baseline $3,12 \pm 0,72$ $2,9 \pm 1,355$ -         Follow-up $3,3 \pm 0,84$ $3,11 \pm 1,355$ -         Unterschied $0,084 (-0,26/0,43)$ $0,214 (-0,07/0,5)$ $0,149 (-0,35/0,61)$ p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe         Baseline $3,6 \pm 0,79$ $3,16 \pm 1,09$ -         Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ -         Unterschied $0,044 (-0,27/0,36)$ $0,2 (-0,03/0,43)$ $0,122 (-0,24/0,56)$ p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16         Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ -	p-Wert	0,482	0,016 <sup>*</sup>	0,271
Follow-up $3,3\pm 1$ $3,5\pm 0,96$ - Unterschied $0,058 (-0,178/0,294)$ $0,256 (-0,04/0,55)$ $0,157 (-0,26/0,66)$ p-Wert $0,612$ $0,085$ $0,395$ Vitalität  Baseline $3,12\pm 0,72$ $2,9\pm 1,35$ - Follow-up $3,3\pm 0,84$ $3,11\pm 1,35$ - Unterschied $0,084 (-0,26/0,43)$ $0,214 (-0,07/0,5)$ $0,149 (-0,35/0,61)$ p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe  Baseline $3,6\pm 0,79$ $3,16\pm 1,09$ - Follow-up $3,6\pm 0,88$ $3,4\pm 1,11$ - Unterschied $0,044 (-0,27/0,36)$ $0,2 (-0,03/0,43)$ $0,122 (-0,24/0,56)$ p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16  Baseline $3,3\pm 0,72$ $3,05\pm 0,95$ -	Genussfähigkeit			
Unterschied $0,058 (-0,178/0,294)$ $0,256 (-0,04/0,55)$ $0,157 (-0,26/0,66)$ p-Wert $0,612$ $0,085$ $0,395$ Vitalität           Baseline $3,12 \pm 0,72$ $2,9 \pm 1,35$ $-$ Follow-up $3,3 \pm 0,84$ $3,11 \pm 1,35$ $-$ Unterschied $0,084 (-0,26/0,43)$ $0,214 (-0,07/0,5)$ $0,149 (-0,35/0,61)$ p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe         Baseline $3,6 \pm 0,79$ $3,16 \pm 1,09$ $-$ Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ $-$ Unterschied $0,044 (-0,27/0,36)$ $0,2 (-0,03/0,43)$ $0,122 (-0,24/0,56)$ p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16           Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ $-$	Baseline	3,3 ± 0,93	3,3 ± 0,87	-
p-Wert 0,612 0,085 0,395   Vitalität   Baseline 3,12 $\pm$ 0,72 2,9 $\pm$ 1,35 -   Follow-up 3,3 $\pm$ 0,84 3,11 $\pm$ 1,35 -   Unterschied 0,084 (-0,26/0,43) 0,214 (-0,07/0,5) 0,149 (-0,35/0,61) p-Wert 0,610 0,142 0,589   Innere Ruhe   Baseline 3,6 $\pm$ 0,79 3,16 $\pm$ 1,09 -   Follow-up 3,6 $\pm$ 0,88 3,4 $\pm$ 1,11 -   Unterschied 0,044 (-0,27/0,36) 0,2 (-0,03/0,43) 0,122 (-0,24/0,56) p-Wert 0,771 0,083 0,439   Gesamtscore FEW16   Baseline 3,3 $\pm$ 0,72 3,05 $\pm$ 0,95 -	Follow-up	3,3 ± 1	3,5 ± 0,96	-
Vitalität         Baseline $3,12 \pm 0,72$ $2,9 \pm 1,35$ –         Follow-up $3,3 \pm 0,84$ $3,11 \pm 1,35$ –         Unterschied $0,084$ ( $-0,26/0,43$ ) $0,214$ ( $-0,07/0,5$ ) $0,149$ ( $-0,35/0,61$ )         p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe $0,040$ $0,142$ $0,589$ Baseline $3,6 \pm 0,79$ $3,16 \pm 1,09$ –         Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ –         Unterschied $0,044$ ( $-0,27/0,36$ ) $0,2$ ( $-0,03/0,43$ ) $0,122$ ( $-0,24/0,56$ )         p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16         Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ –	Unterschied	0,058 (-0,178/0,294)	0,256 (-0,04/0,55)	0,157 (-0,26/0,66)
Baseline $3,12 \pm 0,72$ $2,9 \pm 1,35$ -         Follow-up $3,3 \pm 0,84$ $3,11 \pm 1,35$ -         Unterschied $0,084 (-0,26/0,43)$ $0,214 (-0,07/0,5)$ $0,149 (-0,35/0,61)$ p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe         Baseline $3,6 \pm 0,79$ $3,16 \pm 1,09$ -         Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ -         Unterschied $0,044 (-0,27/0,36)$ $0,2 (-0,03/0,43)$ $0,122 (-0,24/0,56)$ p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16         Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ -	p-Wert	0,612	0,085	0,395
Follow-up $3,3\pm0,84$ $3,11\pm1,35$ - Unterschied $0,084$ ( $-0,26/0,43$ ) $0,214$ ( $-0,07/0,5$ ) $0,149$ ( $-0,35/0,61$ ) p-Wert $0,610$ $0,142$ $0,589$ Innere Ruhe  Baseline $3,6\pm0,79$ $3,16\pm1,09$ - Follow-up $3,6\pm0,88$ $3,4\pm1,11$ - Unterschied $0,044$ ( $-0,27/0,36$ ) $0,2$ ( $-0,03/0,43$ ) $0,122$ ( $-0,24/0,56$ ) p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16  Baseline $3,3\pm0,72$ $3,05\pm0,95$ -	Vitalität			
Unterschied 0,084 (-0,26/0,43) 0,214 (-0,07/0,5) 0,149 (-0,35/0,61) p-Wert 0,610 0,142 0,589 Innere Ruhe  Baseline 3,6 $\pm$ 0,79 3,16 $\pm$ 1,09 - Follow-up 3,6 $\pm$ 0,88 3,4 $\pm$ 1,11 - Unterschied 0,044 (-0,27/0,36) 0,2 (-0,03/0,43) 0,122 (-0,24/0,56) p-Wert 0,771 0,083 0,439  Gesamtscore FEW16  Baseline 3,3 $\pm$ 0,72 3,05 $\pm$ 0,95 -	Baseline	3,12 ± 0,72	2,9 ± 1,35	_
p-Wert 0,610 0,142 0,589 Innere Ruhe  Baseline 3,6 $\pm$ 0,79 3,16 $\pm$ 1,09 $-$ Follow-up 3,6 $\pm$ 0,88 3,4 $\pm$ 1,11 $-$ Unterschied 0,044 ( $-$ 0,27/0,36) 0,2 ( $-$ 0,03/0,43) 0,122 ( $-$ 0,24/0,56) p-Wert 0,771 0,083 0,439  Gesamtscore FEW16  Baseline 3,3 $\pm$ 0,72 3,05 $\pm$ 0,95 $-$	Follow-up	3,3 ± 0,84	3,11 ± 1,35	-
Innere Ruhe   Saseline   Same   Saseline	Unterschied	0,084 (-0,26/0,43)	0,214 (-0,07/0,5)	0,149 (-0,35/0,61)
Baseline $3,6 \pm 0,79$ $3,16 \pm 1,09$ –         Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ –         Unterschied $0,044 (-0,27/0,36)$ $0,2 (-0,03/0,43)$ $0,122 (-0,24/0,56)$ p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16         Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ –	p-Wert	0,610	0,142	0,589
Follow-up $3,6 \pm 0,88$ $3,4 \pm 1,11$ – Unterschied $0,044$ ( $-0,27/0,36$ ) $0,2$ ( $-0,03/0,43$ ) $0,122$ ( $-0,24/0,56$ ) p-Wert $0,771$ $0,083$ $0,439$ Gesamtscore FEW16 Baseline $3,3 \pm 0,72$ $3,05 \pm 0,95$ –	Innere Ruhe			
Unterschied 0,044 (-0,27/0,36) 0,2 (-0,03/0,43) 0,122 (-0,24/0,56)  p-Wert 0,771 0,083 0,439  Gesamtscore FEW16  Baseline 3,3 ± 0,72 3,05 ± 0,95 -	Baseline	3,6 ± 0,79	3,16 ± 1,09	_
p-Wert 0,771 0,083 0,439 <i>Gesamtscore FEW16</i> Baseline 3,3 ± 0,72 3,05 ± 0,95 –	Follow-up	3,6 ± 0,88	3,4 ± 1,11	-
<i>Gesamtscore FEW16</i> Baseline 3,3 ± 0,72 3,05 ± 0,95 −	Unterschied	0,044 (-0,27/0,36)	0,2 (-0,03/0,43)	0,122 (-0,24/0,56)
Baseline 3,3 ± 0,72 3,05 ± 0,95 –	p-Wert	0,771	0,083	0,439
A CONTRACTOR OF THE CONTRACTOR	Gesamtscore FEW16			
	Baseline	$3,3 \pm 0,72$	3,05 ± 0,95	_
Follow-up 3,3 ± 0,81 3,3 ± 0,98 –	Follow-up	3,3 ± 0,81	$3,3 \pm 0,98$	-
Unterschied 0,128 (-0,08/0,34) 0,262 (0,03/0,5) 0,195 (-0,25/0,51)	Unterschied	0,128 (-0,08/0,34)	0,262 (0,03/0,5)	0,195 (-0,25/0,51)
p-Wert 0,211 0,030 <sup>*</sup> 0,484	p-Wert	0,211	0,030*	0,484

Statistik: innerhalb der Gruppen paarweiser t-Test, zwischen den Gruppen t-Test;  $p \le 0,05$ : statistisch signifikant

Tabelle 5: Ergebnisse des Fragebogens vor und nach dem Training in Kontrollgruppe (n=20 vor) und Trainingsgruppe (n=41) angegeben in Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichung bzw. mittlerer Differenz (95%-Konfidenzintervall). Jahandar Lashki et al. 2016.

## Diskussion

In der hier vorgestellten Ex-DHF-P-Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass kombiniertes körperliches Training bei Patienten mit HFpEF mit einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit assoziiert war. Des Weiteren verbesserten sich die Lebensqualität und die diastolische Funktion. Diese Ergebnisse sind von besonderer Bedeutung, da bei HFpEF bislang keine gesicherte Therapie besteht. Die Leitlinien empfehlen lediglich die Behandlung von Komorbiditäten und eine symptomatische Therapie mit Diuretika [1]. Bemerkenswert ist, dass die Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität direkt mit der Verbesserung der diastolischen Funktion korrelierten. Dies bedeutet, dass es sich beim körperlichen Training um eine Therapie handelt, die das pathophysiologische Korrelat der HFpEF, nämlich die diastolische Funktionsstörung, behandelt. Hierfür spricht auch, dass sich der Mody Mass Index und der Blutdruck in der Trainings- und Kontrollgruppe nicht unterschieden, und das Training eben nicht nur zu einer Gewichtsreduktion oder verbesserten Blutdruckeinstellung geführt hat. Die Verbesserung der Lebensqualität ist weiterhin bemerkenswert, da den Patienten ein erheblicher Aufwand zugemutet wurde (3x/Woche körperliches Training). Die aktuell durchgeführte Nachfolgestudie mit einer größeren Patientenanzahl, soll nun zeigen, ob das körperliche Training auch einen Einfluss auf Mortalität und Rehospitalisierung hat.

In der CIBIS-ELD Studie konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der Lebensqualität zu einem großen Anteil auch von dem Vorhandensein einer Depression abhängig waren. Dieses Ergebnis betont die große Bedeutung der Depression bei Patienten mit Herzinsuffizienz [22]. Zum einen ist die Depression hier von Relevanz, da hierdurch häufig die Therapie erschwert wird (geringere Complicance), zum anderen aber überlagern depressive Symptome die Symptome der Herzinsuffizienz. Außerdem ist die Depression bei Herzinsuffizienz mit einer eingeschränkten Prognose assoziiert. Unklar ist bislang noch, wie die Depression bei Herzinsuffizienz behandelt werden soll, hatte sich doch kürzlich gezeigt, dass eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva zu keiner Verbesserung führte [22]. Der starke Zusammenhang des körperlichen Trainings mit klinischen Variablen und der Lebensqualität in Ex-DHF-P steht dem eher geringen Zusammenhang zwischen klinischen Variablen und Lebensqualität in CIBIS-ELD gegenüber. Dies ist dadurch erklärbar, dass bei CIBIS-ELD kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe erfolgte, wie in Ex-DHF-P, sondern beide Gruppen zwei unterschiedliche Betablocker erhielten, die verglichen wurden. Außerdem ist die Betablocker-Therapie keine Therapie, die bekanntermaßen mit einer schnellen Verbesserung der Lebensqualität einhergeht, sondern sehr oft auch in den ersten Wochen mit einer Verschlechterung aussoziiert ist [23].

Der FEW16 konnte in der hier vorgestellten Arbeit erstmals an HFpEF Patienten mit guter interner Konsistenz und guter Korrelation mit beiden SF-36-Skalen und dem PHQ-D validiert werden. Dies ist von Bedeutung, da zuletzt vermehrt Patient Reported Outcomes als Studienziele von regulatorischen Behörden gefordert wurden [15]. Außerdem erfragt der FEW als einziger Fragebogen nicht die Abwesenheit von Einschränkungen, sondern das Vorhandensein von Stärken [14]. Allerdings muss einschränkend angemerkt werden, dass der FEW im Gegensatz zum SF-36 in dem kleinen Patientenkollektiv der Ex-DHF-P Studie keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Trainingsgruppe erkannte Somit sollte die Verwendung erst nach weiteren positiven Erfahrungen in klinischen Studien erfolgen.

## Limitationen

Die präsentierten Arbeiten haben einzelne Limitationen, die zu benennen sind. In der Ex-DHF-P Studie waren zwar die Untersucher in der Spiroergometrie und Echokardiografie zur Patientenallokation (Trainingsgruppe vs. Kontrollgruppe) verblindet, jedoch konnte naturgemäß keine Verblindung der Patienten erfolgen. Dies mag einen Einfluss auf subjektive Parameter, wie z.B. die Luftnot, aber auch die Lebensqualität gehabt haben. Außerdem mag es alleine schon durch den regelmäßigeren sozialen Kontakt in der Trainingsgruppe zu einer Verbesserung der Lebensqualität gekommen sein, der den Effekt der Trainingsintervention verstärkte. Der gezeigte starke Zusammenhang zwischen Depression

und Lebensqualität in der CIBIS-ELD-Studie sollte unter der Voraussetzung beurteilt werden, dass es sich um Daten einer kontrollierten Vergleichsstudie zweier Betablocker handelt, die nicht 1:1 in die klinische Realität übersetzt werden können.

## Schlussfolgerung

Kombiniertes körperliches Training ist eine vielversprechende Therapieoption bei Patienten mit HFpEF und kann die Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die diastolische Funktion verbessern. Patienten mit Herzinsuffizienz haben häufig eine Depression als Komorbidität, die einen starken Einfluss auf die Lebensqualität hat. Der FEW 16 wurde für Patienten mit HFpEF validiert, sollte dennoch mit Vorsicht eingesetzt werden, da er Veränderungen der Lebensqualität nicht so gut wiederspiegelte, wie andere etablierte Fragebögen.

## Literaturverzeichnis

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.
- 2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr. Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003 Jan 8;289(2):194-202.
- 3. Konstam V1, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, Mottard I, Woods P, Konstam MA, Yusuf S. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5025 patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1996;78:890–5.
- 4. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, Neelon V, McMurray R. Homebased exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. Heart Lung. 2004 Jul-Aug;33(4):210-8.
- 5. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 27;(4):CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub4.
- 6. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001;286:1218 27.
- 7. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. J Am Coll Cardiol 2001;37:392–7.
- 8. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. J Am Coll Cardiol. 2011 Oct 18;58(17):1780-91.
- 9. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. Am J Cardiol 1999;84:348–50.
- 10. Müller-Tasch T, Peters-Klimm F, Schellberg D, Holzapfel N, Barth A, Jünger J, et al. Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic systolic heart failure in general practice. J Card Fail 2007;13:818–24.
- 11. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: The CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail 2011;13:670–80.
- 12. Scherer M, Düngen HD, Inkrot S, Tahirović E, **Lashki DJ**, Apostolović S, Edelmann F, Wachter R, Loncar G, Haverkamp W, Neskovic A, Herrmann-Lingen C. Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD). Eur J Intern Med. 2013 Jun;24(4):333-8.
- 13. Tahirovic E, **Lashki DJ**, Trippel TD, Tscholl V, Fritschka M, Musial-Bright L, Busjahn A, Kolip P, Störk S, Rauchfuß M, Inkrot S, Lainscak M, Apostolovic S, Veskovic J, Loncar G, Doehner W, Zelenak C, Düngen HD. Validation of the FEW16 questionnaire for the assessment of physical well-being in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD study. ESC Heart Fail. 2015 Sep;2(3):194-203.

- 14. Kolip P, Schmidt B. Der Fragebogen zur Erfassung körperlichen Wohlbefindens (FEW-16) Konstruktion und erste Validierung. Zeitschrift für Gesundheits psychologie. 1999; 7: 77–87.
- 15. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR, Ford I, Paty JA, Riley JP, Swedberg K1, Tavazzi L1, Wiklund I, Kirchhof P. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. Eur Heart J. 2014;35(30):2001–2009.
- 16. **Jahandar Lashki D**, Zelenak C, Tahirovic E, Trippel T, Kolip P, Busjahn A, Rauchfuß M, Nolte K, Schwarz S, Wachter R, Gelbrich G, Halle M, Pieske B, Herrmann-Lingen C1, Edelmann F, Düngen HD. Assessment of subjective physical well-being in heart failure: Validation of the FEW16 questionnaire. Herz. 2016 Jul 13. [Epub ahead of print]
- 17. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; ACC.; AHA.; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr. 2003 Oct;16(10):1091-110.
- 18. Düngen HD, Apostolović S, Inkrot S, Tahirović E, Krackhardt F, Pavlović M, Putniković B, Lainscak M, Gelbrich G, Edelmann F, Wachter R, Eschenhagen T, Waagstein F, Follath F, Rauchhaus M, Haverkamp W, Osterziel KJ, Dietz R. CIBIS-ELD Investigators . Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. Clin Res Cardiol. 2008;97:578–586
- 19. Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83.
- 20. Faller H, Steinbüchel T, Schowalter M, Spertus JA, Störk S, Angermann CE. The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure. Psychother Psychosom Med Psychol. 2005 Mar-Apr;55(3-4):200-8
- 21. Löwe B, Kroenke K, Herzog W, Gräfe K. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: Sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). J Affect Disord 2004;81:61–6.
- 22. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G; MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Jun 28;315(24):2683-93.
- 23. Hjalmarson A1, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 2000 Mar 8;283(10):1295-302.

## Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Diana Jahandar Lashki, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion: Auswirkung einer Trainings-Intervention" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

		-
Datum	Unterschrift	

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Diana Jahandar Lashki hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

#### Publikation 1:

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, **Lashki DJ**, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B.

Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

J Am Coll Cardiol. 2011.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Gestaltung des Protokolls, Datenerhebung, Interpretation der Daten, Review des Manuskripts.

#### Publikation 2:

Scherer M, Düngen HD, Inkrot S, Tahirović E, **Lashki DJ**, Apostolović S, Edelmann F, Wachter R, Loncar G, Haverkamp W, Neskovic A, Herrmann-Lingen C.

Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD).

Eur J Intern Med. 2013

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit bei der Gestaltung des Protokolls, Datenerhebung, Interpretation der Daten, Review des Manuskripts.

#### Publikation 3:

**D. Jahandar Lashki**, C. Zelenak, E. Tahirovic, TD. Trippel, P. Kolip, A. Busjahn, M. Rauchfuß, K. Nolte, S. Schwarz, R. Wachter, G. Gelbrich, M. Halle, B. Pieske, C. Herrmann-Lingen, F. Edelmann, H-D. Düngen. Assessment of subjective physical well-being in heart failure: Validation of the FEW16 questionnaire. Herz. 2016.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Gestaltung des Protokolls, Datenerhebung, Interpretation der Daten, Review des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin	
Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin	
<del></del>	

Publikation 1: Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, **Lashki DJ**, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2011 Oct 18;58(17):1780-91.

Impact factor 2011: 18.456

https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.054

# Publikation 2: Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD)

Scherer M, Düngen HD, Inkrot S, Tahirović E, **Lashki DJ**, Apostolović S, Edelmann F, Wachter R, Loncar G, Haverkamp W, Neskovic A, Herrmann-Lingen C.

Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD). Eur J Intern Med. 2013 Jun;24(4):333-8.

Impact factor 2014: 2.891

http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.01.003

# Publikation 3: Assessment of subjective physical well-being in heart failure: Validation of the FEW16 questionnaire.

**D. Jahandar Lashki**, C. Zelenak, E. Tahirovic, TD. Trippel, P. Kolip, A. Busjahn, M. Rauchfuß, K. Nolte, S. Schwarz, R. Wachter, G. Gelbrich, M. Halle, B. Pieske, C. Herrmann-Lingen, F. Edelmann, H-D. Düngen. Assessment of subjective physical well-being in heart failure: Validation of the FEW16 questionnaire. Herz. 2016 Jul 13. [Epub ahead of print]

Impact factor 2016: 0.776

http://dx.doi.org/10.1007/s00059-016-4458-9

# Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## Komplette Publikationsliste

#### 1. Erstautorschaft

**D. Jahandar Lashki**, C. Zelenak, E. Tahirovic, TD. Trippel, P. Kolip, A. Busjahn, M. Rauchfuß, K. Nolte, S. Schwarz, R. Wachter, G. Gelbrich, M. Halle, B. Pieske, C. Herrmann-Lingen, F. Edelmann, H-D. Düngen. Herz. 2016 Jul 13. Epub ahead of print

#### 2. Co – Autorschaften

- 1. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, **Lashki DJ**, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. J Am Coll Cardiol. 2011 Oct 18;58(17):1780-91. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
- 2. Scherer M, Düngen HD, Inkrot S, Tahirović E, **Lashki DJ**, Apostolović S, Edelmann F, Wachter R, Loncar G, Haverkamp W, Neskovic A, Herrmann-Lingen C. Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD). Eur J Intern Med. 2013 Jun;24(4):333-8.doi:10.1016/j.ejim.2013.01.003
- 3. E. Tahirović, **D. J. Lashki**, T. D. Trippel, V. Tscholl, M. Fritschka, L. Musial-Bright, A. Busjahn, P. Kolip, S. Störk, M. Rauchfuß, S. Inkrot, M. Lainscak, S. Apostolović, J. Vesković, G. Lončar, W. Doehner, C. Zelenak and H. D. Düngen. Validation of the FEW16 questionnaire for the assessment of physical wellbeing in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD study. ESC Heart Failure (2015) Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.12045

## Danksagung

Ich danke meinen Mentoren, Herrn Prof. Dr. Rainer Dietz, Herrn Prof. Dr. Burkert Pieske und Herrn PD Dr. Hans-Dirk Düngen, für ihre kontinuierliche Unterstützung.

Meinen Kollegen danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit.

Meiner Familie danke ich für ihre Unterstützung und Verständnis.