

Medizinische Fakultät der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie

Eine prospektive, komparative Studie über moderat-kontinuierliches und
Intervalltraining bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und linksventrikulärem
Unterstützungssystem

Inauguraldissertation zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Marcel Oster
aus Gelsenkirchen-Buer

2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/82140

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20240718-121213-7



Dieses Werk kann unter einer Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 Lizenz (CC BY-NC-ND 4.0) genutzt werden.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. P. Lüdike
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. D. Baumgart

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juni 2024

Publikation

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden publiziert in:

Wernhart S, **Oster M**, Schulze M, Papathanasiou M, Ruhparwar A, Rassaf T, Luedike P. Moderate Continuous and Modified High-Intensity Interval Training in Patients With Left Ventricular Assist Devices: The Prospective Train-the-LVAD Trial. J Card Fail. 2023 Feb 8:S1071-9164(23)00036-2. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.01.007.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	Herzinsuffizienz	6
1.1.1	Epidemiologie.....	7
1.1.2	Ätiologie und Klassifikation.....	7
1.1.3	Definition und Diagnose.....	8
1.1.4	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)	11
1.1.5	Fortgeschrittene Herzinsuffizienz.....	13
1.1.6	Herz-Kreislauf-Physiologie bei Bewegungstraining	17
2	FRAGESTELLUNGEN.....	25
3	MATERIAL UND METHODEN.....	26
3.1	Probandenkollektiv	29
3.2	Kardiopulmonaler Belastungstest.....	29
3.3	Co-Variablen.....	30
3.4	Trainingsprotokoll.....	33
3.5	Statistische Methodik	35
4	ERGEBNISSE.....	36
4.1	Ausgangsmerkmale	44
4.2	Primärer Outcome.....	45
4.3	Sekundärer Outcome	48
4.3.1	Labor- und echokardiografische Ergebnisse	48
4.3.2	Ergebnisse des kardiopulmonalen Belastungstests.....	48

4.4	Unerwünschte Ereignisse	49
5	DISKUSSION.....	50
5.1	Diskussion der Methoden.....	50
5.2	Diskussion der Ergebnisse	52
5.3	Limitationen der Studie	54
5.4	Ausblick	55
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	57
6.1	Zusammenfassung Deutsch	57
6.2	Zusammenfassung Englisch.....	58
7	LITERATURVERZEICHNIS	59
8	ANHANG	80
8.1	Abkürzungsverzeichnis	80
8.2	Abbildungsverzeichnis	82
8.3	Tabellenverzeichnis	82
9	DANKSAGUNG	83
10	LEBENS LAUF.....	84

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Inauguraldissertation hauptsächlich die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Ist eine Unterscheidung des Geschlechtes zum Verständnis oder zur Interpretation der Ergebnisse erforderlich, wird dies entsprechend hervorgehoben.

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, bei der das Herz nicht mehr in der Lage ist, das benötigte Herzzeitvolumen zur Versorgung des Körpers zu fördern. Dies kann aufgrund einer Funktionsstörung des Herzmuskels, einer strukturellen Veränderung des Herzens oder beidem auftreten. Die Folge ist ein Ungleichgewicht zwischen dem Bedarf des Körpers an Sauerstoff und Nährstoffen und der vom Herzen bereitgestellten Blutmenge. Die Erkrankung tritt akut oder schleichend auf und kann sich über Monate oder Jahre entwickeln.

Die Symptome einer Herzinsuffizienz sind vielfältig und können sich je nach Schweregrad der Erkrankung unterscheiden. Zu den häufigsten gehören Atemnot bei körperlicher Belastung oder in Ruhe, Müdigkeit, Schwächegefühl, vermehrtes Schwitzen und Wassereinlagerungen im Körper (Ödeme). Diese können sich insbesondere in den Beinen, aber auch in anderen Körperregionen wie dem Bauchraum oder der Lunge manifestieren. Darüber hinaus können Patienten unter einem erhöhten Jugular-Venendruck leiden, was auf eine Stauung im venösen Blutkreislauf zurückzuführen ist. Die Diagnose einer Herzinsuffizienz basiert in erster Linie auf einer klinischen Untersuchung, ergänzt durch bildgebende Verfahren wie Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie. Ein wichtiger diagnostischer Marker für Herzinsuffizienz ist das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP). Dieses Hormon wird vom Herzen produziert und bei einer Herzinsuffizienz vermehrt ins Blut ausgeschüttet. Ein hoher NT-proBNP-Wert kann daher ein Hinweis auf eine Herzinsuffizienz sein. Die Behandlung einer Herzinsuffizienz zielt darauf ab, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Hierfür stehen verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieansätze zur Verfügung, die individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollten.

Die Herzinsuffizienz ist eine schwerwiegende Erkrankung des Herzens, die mit einer Vielzahl von Symptomen und Komplikationen einhergeht. Eine frühe Diagnose und eine adäquate Behandlung sind daher von großer Bedeutung, um eine bestmögliche Versorgung der Patienten zu gewährleisten. (McDonagh et al., 2021).

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit leiden über 26 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz. Im Vergleich dazu sind 32 Millionen Menschen von einer Krebserkrankung und 38 Millionen von HIV/AIDS betroffen (Ponikowski et al., 2014; WHO, 2022). Epidemiologische Erhebungen zeigen, dass die weltweite Inzidenz etwa mit 1 bis 2 % einzuschätzen ist (Ziaeiian and Fonarow, 2016).

Europaweit liegt die 1-Jahres-Mortalitätsrate aller Formen der Herzinsuffizienz unter Therapie bei 6,4 % (Crespo-Leiro et al., 2016).

1.1.2 Ätiologie und Klassifikation

Eine Herzinsuffizienz entsteht auf dem Boden einer myokardialen Dysfunktion, wobei es sich um eine systolische, diastolische oder kombinierte Funktionsstörung handeln kann (James et al., 2018).

Bei der systolischen Herzinsuffizienz ist die Auswurfleistung des Herzens so weit eingeschränkt, dass das Kreislaufsystem, bedingt durch eine reduzierte Pumpfunktion, nicht mehr dazu in der Lage ist, ausreichend Sauerstoff für den Stoffwechsel zur Verfügung zu stellen (Katz, 2018). Gibt es objektive Hinweise auf strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalien, die zu einer diastolischen linksventrikulären (LV-)Dysfunktion führen, so handelt es sich um eine diastolische Herzinsuffizienz (Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021). Zu diesen objektiven Hinweisen zählen (McDonagh et al., 2021):

- erhöhter linksventrikulärer Massenindex (Frauen $\geq 95 \text{ g/m}^2$, Männer $\geq 115 \text{ g/m}^2$)
- erhöhte relative linksventrikuläre Wanddicke ($> 0,42$)
- erhöhter linksatrialer Volumenindex, bei erhaltenem Sinusrhythmus (SR) ($> 34 \text{ ml/m}^2$)
- erhöhte und frühe Füllungsgeschwindigkeit beim Transmissionsdoppler/Relaxationsgeschwindigkeit beim Gewebedoppler ($E/e' > 9$)
- erhöhtes NT-proBNP ($> 125 \text{ pg/ml}$ bei SR, $> 365 \text{ pg/ml}$ bei Vorhofflimmern [VHF])

- erhöhtes natriuretisches Peptid Typ-B (brain natriuretic peptide [BNP]) (> 35 pg/ml bei SR, > 105 pg/ml bei VHF)
- erhöhter systolischer Pulmonalarterien-Druck (> 35 mmHg)
- erhöhte Geschwindigkeit über der Trikuspidalklappe in Ruhe (> 2,8 m/s)

In Industrieländern bzw. der westlichen Zivilisation sind die koronare Herzerkrankung (KHK) und Hypertonie prädominante Faktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (James et al., 2018). Terminologisch werden anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction [LVEF]) drei Kategorien der Herzinsuffizienz differenziert:

- Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction [HFpEF]): Vorhandensein typischer Symptome und einer nachgewiesenen strukturellen und/oder funktionellen Anomalie und/oder erhöhten natriuretischen Peptiden (NPs) mit einer LVEF ≥ 50 %
- Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with mildly reduced ejection fraction [HFmrEF]): LVEF zwischen 41 und 49 %
- Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction [HFrEF]): LVEF ≤ 40 % (McDonagh et al., 2021)
- Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion (heart failure with improved ejection fraction [HFimpEF]): Herzinsuffizienz mit einem Ausgangswert der LVEF von ≤ 40 %, einem Anstieg der LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert und einer zweiten Messung der LVEF von > 40 % (Bozkurt et al., 2021).

In einer prospektiven multizentrischen Studie mit 2039 Patienten konnte gezeigt werden, dass die 2-Jahresmortalität der HFpEF und HFmrEF im Vergleich zur HFrEF etwas besser ist (Lam et al., 2018).

1.1.3 Definition und Diagnose

Für die Diagnose einer Herzinsuffizienz ist das Vorhandensein von Symptomen erforderlich. Zudem werden objektive Parameter im Rahmen diagnostischer

Untersuchungen erhoben, die in der in Abbildung 1 erkennbaren Reihenfolge durchgeführt werden können.

In der Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft der Kardiologen (European Society of Cardiology [ESC]) werden die jeweiligen Untersuchungen anhand von Empfehlungsgraden und Evidenz Leveln eingestuft.

Die Empfehlungsgrade sind folgendermaßen definiert (McDonagh et al., 2021):

- I: Nachweis und/oder allgemeine Einigung darüber, dass eine bestimmte Therapie oder ein bestimmtes Untersuchungsverfahren vorteilhaft, nützlich oder wirksam ist
- II: unterschiedliche Belege und/oder unterschiedliche Meinungen über die Nützlichkeit/Wirksamkeit einer bestimmten Therapie oder eines bestimmten Untersuchungsverfahrens
 - IIa: Das Verhältnis von wissenschaftlichen Erkenntnissen und Meinungen spricht für die Nützlichkeit/Wirksamkeit,
 - IIb: Die Nützlichkeit/Wirksamkeit ist weniger gut durch wissenschaftliche Erkenntnisse/Meinungen belegt.
- III: Nachweis oder allgemeine Einigung darüber, dass die betreffende Therapie oder das betreffende Untersuchungsverfahren nicht nützlich/wirksam ist und in einigen Fällen sogar schädlich sein kann

Die Evidenz Level lauten (McDonagh et al., 2021):

- A: Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
- B: Daten aus einer einzigen randomisierten klinischen Studie oder aus großen nichtrandomisierten Studien
- C: Expertenmeinung und/oder kleine Studien, retrospektive Studien, Registrierungsberichte

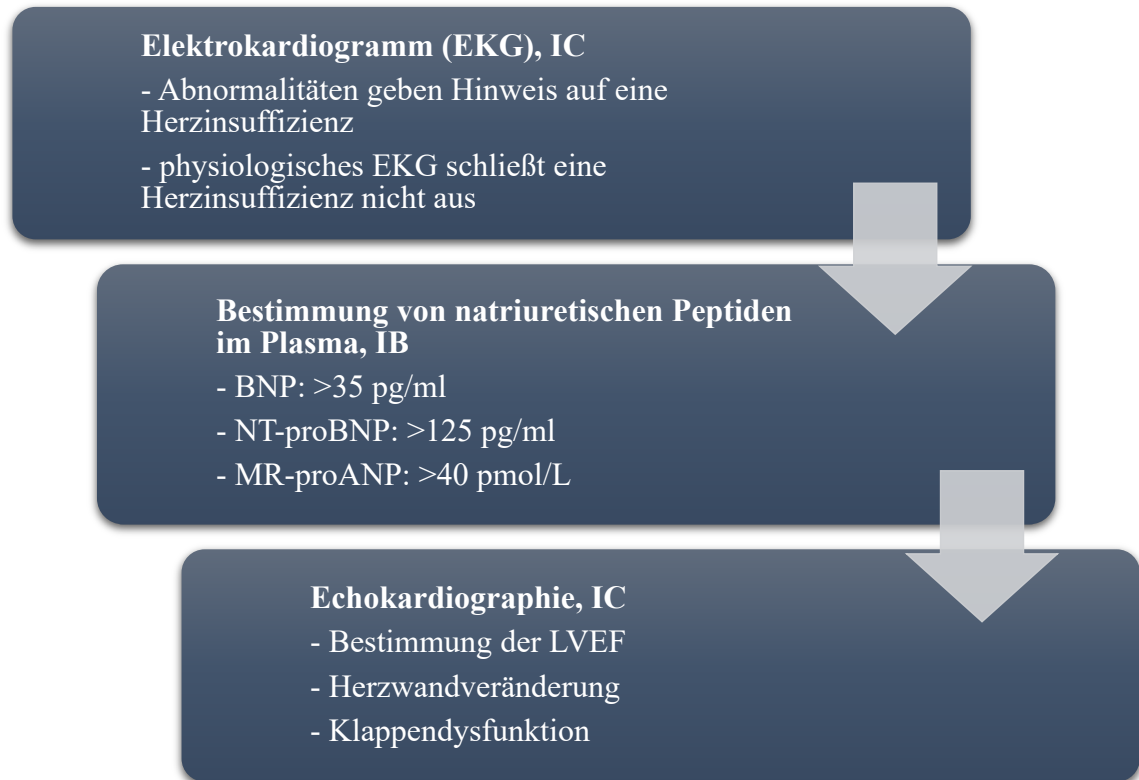


Abbildung 1: Untersuchungsalgorithmus der Herzinsuffizienzdiagnostik (Adaptiert nach: McDonagh et al. (2021); EKG = Elektrokardiogramm; BNP = natriuretisches Peptid Typ-B; NT-proBNP = N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid; MR-proANP = mittleres-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Zum Ausschluss anderer Ursachen einer Dyspnoe sollte ein thorakales Röntgenbild angefertigt werden. Die weitere Differentialdiagnostik erfolgt anhand von Blutuntersuchungen, wie z. B. einem Differentialblutbild und der Bestimmung von Serumharnstoff, Elektrolyten, Kreatinin sowie Leber- und Schilddrüsenwerten.

Die spezifische Diagnostik zur Ursachenanalyse ist sehr umfangreich und wird in Abhängigkeit vom klinischen Bild und den Untersuchungsbefunden veranlasst. Beispielsweise kann bei Patienten mit niedrigem Risiko eine CT-Angiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt werden. Bei intermediärem Risiko wird ein Stress- bzw. Ischämietest und bei hohem Risiko eine direkte Koronarangiographie empfohlen (Knuuti et al., 2019; McDonagh et al., 2021).

1.1.4 Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

Die HFrEF wird unter anderem mittels Echokardiographie diagnostiziert. Alternativ kann die LVEF mit einer kardialen MRT oder nukleartechnischen Verfahren bestimmt werden (McDonagh et al., 2021).

Da bei einer HFrEF 50 % der Fälle einer ischämischen Genese zugeordnet werden können (Murphy et al., 2020), ist der Ausschluss einer KHK bei Verdacht auf Herzinsuffizienz erforderlich. Therapeutisch werden drei Ziele verfolgt:

- Reduktion der Mortalität
- Prävention von wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten im Rahmen kardialer Dekompensationen
- Verbesserung von klinischem Status, Funktionalität und Lebensqualität

Dies kann im Rahmen von sekundärer, tertiärer und/oder quartärer Prävention erfolgen. Zusätzlich sollte eine multimodale Therapie, bestehend aus Medikamenten, Devicetherapie und sportlicher Betätigung, angestrebt werden (McDonagh et al., 2021).

1.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der medikamentösen Therapie sollten folgende Medikamente eingesetzt werden, die in Studien eine Reduktion der Gesamtmortalität und der Hospitalisierungsrate gezeigt haben:

- Angiotensin-konvertierende Enzym-Inhibitoren (ACE-I), IA (CONSENSUS, 1987; Jackson, 1998; Yusuf et al., 1991),
- Beta-Blocker (BB), IA (CIBIS-II, 1999; Eichhorn and Bristow, 2001; Flather et al., 2005; MERIT-HF, 1999),
- Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA), IA (Pitt et al., 1999; Zannad et al., 2011) und
- Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2-I), IA (McMurray et al., 2019a; Packer et al., 2021).

Besteht eine Unverträglichkeit gegenüber ACE-Is ist die Umstellung auf ein Angiotensin II-Rezeptorblocker (ARB) indiziert (McDonagh et al., 2021).

Bei HFrEF wird anstelle des ACE-I oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) empfohlen. Die Dosis soll jeweils bis zum Maximum oder zu der maximal tolerierbaren Schwelle erhöht werden (McDonagh et al., 2021; McMurray et al., 2019b; Packer et al., 2020; Solomon et al., 2022). Bei Kontraindikation für ein ARNI ist ein Wechsel auf ein ACE-I oder ein ARB bei HFrEF möglich (McDonagh et al., 2021).

1.1.4.2 Device-Therapie

Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF sterben überdurchschnittlich häufig sogenannten am plötzlichen Herztod (sudden cardiac death [SCD]) (Shen et al., 2017). Ursächlich ist oftmals eine Herzrhythmusstörung, wie z. B. eine ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern. Zum Schutz vor einem SCD wird deshalb primärprophylaktisch die Versorgung mittels eines implantierbaren Defibrillators (implantable cardioverter-defibrillator [ICD]) oder einer kardialen Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronization therapy [CRT]) empfohlen. Der ICD wird als Primärprophylaxe bei einer LVEF $\leq 35\%$ und einer optimalen medikamentösen Therapie von mindestens drei Monaten empfohlen. Zur Sekundärprophylaxe wird er bei Patienten nach überlebtem plötzlichem Herztod (Evidenzklasse IA) genutzt (McDonagh et al., 2021). Eine alleinige medikamentöse antiarrhythmische Therapie reduziert die Gesamtmortalität nicht (Connolly et al., 2000).

Die Indikation zur Implantation eines ICDs oder eines CRTs ist bei HFrEF-Patienten, insbesondere bei ischämischer Ätiologie, dann gegeben, wenn die LVEF $\leq 35\%$ beträgt (Evidenzklasse IA). Die alleinige ICD-Implantation wird bei einer QRS-Zeit von < 130 ms empfohlen (Empfehlungsgrad I). Eine CRT-Implantation ist bei vorhandenem Sinusrhythmus, einer QRS-Zeit von mindestens 130 ms und bestehendem Linksschenkelblock indiziert (Evidenzklasse IIaB). Das CRT-Device kann mit kombinierter Defibrillator-Funktion (CRT-D) oder mit Schrittmacherfunktion (CRT-P) implantiert werden.

Andere Geräte, wie beispielsweise die kardiale Kontraktilitätsmodulation (cardiac contractility modulation [CCM]), besitzen aktuell keine ausreichende Evidenz, um in der ESC-Leitlinie empfohlen zu werden (McDonagh et al., 2021).

1.1.5 Fortgeschrittene Herzinsuffizienz

Im Laufe der Erkrankung können Patienten in das Stadium einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz übergehen. Diese ist charakterisiert durch Symptompersistenz oder Verschlechterung unter maximaler Therapie (Truby and Rogers, 2020).

Durch den demografischen Wandel, die besseren Therapiemöglichkeiten und höheren Überlebensraten steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz und damit auch die Prävalenz der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Die Prognose bleibt jedoch mit einer 1-Jahres-Mortalitätsrate von 25 – 75 % eingeschränkt (McDonagh et al., 2021).

Zur Diagnosestellung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz wurden Kriterien festgelegt, die trotz maximaler Therapiemaßnahmen vorliegen müssen (Crespo-Leiro et al., 2018):

1. Schwere und durchgehend vorhandene Symptome der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III oder IV)
2. Mindestens eine der folgenden schweren kardialen Dysfunktionen:
 - a. LVEF \leq 30 %
 - b. isolierte Ventrikel Insuffizienz des rechten Herzens (bspw. arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie)
 - c. nicht operable, schwere Klappenvitien
 - d. nicht operable, schwere kongenitale Abnormitäten
 - e. durchgehend hohe oder steigende BNP- oder NT-proBNP-Werte und schwere linksventrikuläre diastolische Dysfunktion oder strukturelle Abnormitäten
3. Episoden pulmonaler oder systemischer Stauung, die eine hochdosierte intravenöse Diuretikagabe erfordern, oder Episoden niedrigen Auswurfs des Ventrikels, die Inotropika oder vasoaktive Medikamente notwendig machen. Des weiteren impliziert dies maligne Arrhythmien, die in den letzten zwölf Monaten zu mehr als einem ungeplanten Krankenhausbesuch- oder Aufenthalt geführt haben.

4. Schwere Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit mit der Unfähigkeit zur körperlichen Betätigung oder geringer Distanz im 6-Minuten-Geh-Test (< 300 m) oder einer $\dot{V}O_{2peak}$ < 12 ml/kg/min oder < 50 % des vorhergesagten Wertes, die mutmaßlich kardialen Ursprungs ist (Crespo-Leiro et al., 2018)

Die Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz umfasst zusätzliche medikamentöse Therapien und eine kurz- und/oder langfristige mechanische Kreislaufunterstützung, wobei die exakte Auswahl u. a. anhand von INTERMACS-Profilen (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) entschieden wird.

Eine kurzfristige Kreislaufunterstützung kann indiziert sein, falls im Rahmen eines kardiogenen Schocks kritische Minderperfusion und Hypoxie ausgeglichen werden müssen. Auf der anderen Seite sollte eine langfristige Kreislaufunterstützung dann angestrebt werden, wenn die medikamentöse Therapie nicht ausreicht oder eine kurzfristige Kreislaufunterstützung zu keiner kardialen und/oder klinischen Besserung führt. Weitere Verwendungsmöglichkeiten sind die Lebenserhaltung während einer Transplantation, die Verbesserung der Endorganfunktion bei Patienten, die für eine Herztransplantation in erster Linie nicht geeignet sind, sowie die definitive Therapie (McDonagh et al., 2021).

1.1.5.1 Linksventrikuläres Unterstützungssystem

Eine Möglichkeit der langfristigen Kreislaufunterstützung ist das linksventrikuläre Unterstützungssystem (Left Ventricular Assist Device [LVAD]). Die erste erfolgreiche Implantation eines LVAD wurde im Jahr 1988 von Dr. William F. Bernhard durchgeführt (Friedman and McMahon, 2014).

Das LVAD ist eine Pumpe, die das Herz bei der Aufrechterhaltung des Kreislaufs unterstützt, indem das Blut am Apex des linken Ventrikels angesaugt und in die Aorta ascendens geleitet wird. Dies kann entweder als kontinuierlicher oder pulsatiler Fluss erfolgen. Elektrisch verbunden ist diese Pumpe mit einem externen Kontrollsystem sowie einem Akku, die vom Patienten in einer Umhängetasche außerhalb des Körpers getragen werden (Abbildung 2) (Slaughter et al., 2009). Grundsätzlich kann zwischen den Systemen des Modells Heartmate™ der Firma Abbott und HeartWare™ der Firma

Medtronic unterschieden werden. Beim neueren Heartmate3™ wird der Impeller in einer magnetischen Levitation gehalten, um das Bluttrauma zu verringern. Zusätzlich kriert das Pumpensystem einen künstlichen Puls (Abbott, 2022; HDZ-NRW, 2022). Im Juni 2021 rief die Firma Medtronic dazu auf, keine weiteren HeartWare™-Systeme zu implantieren, da es technische Probleme in Form eines verzögerten oder ausbleibenden Neustarts der Pumpe gegeben hatte (Medtronic, 2021).

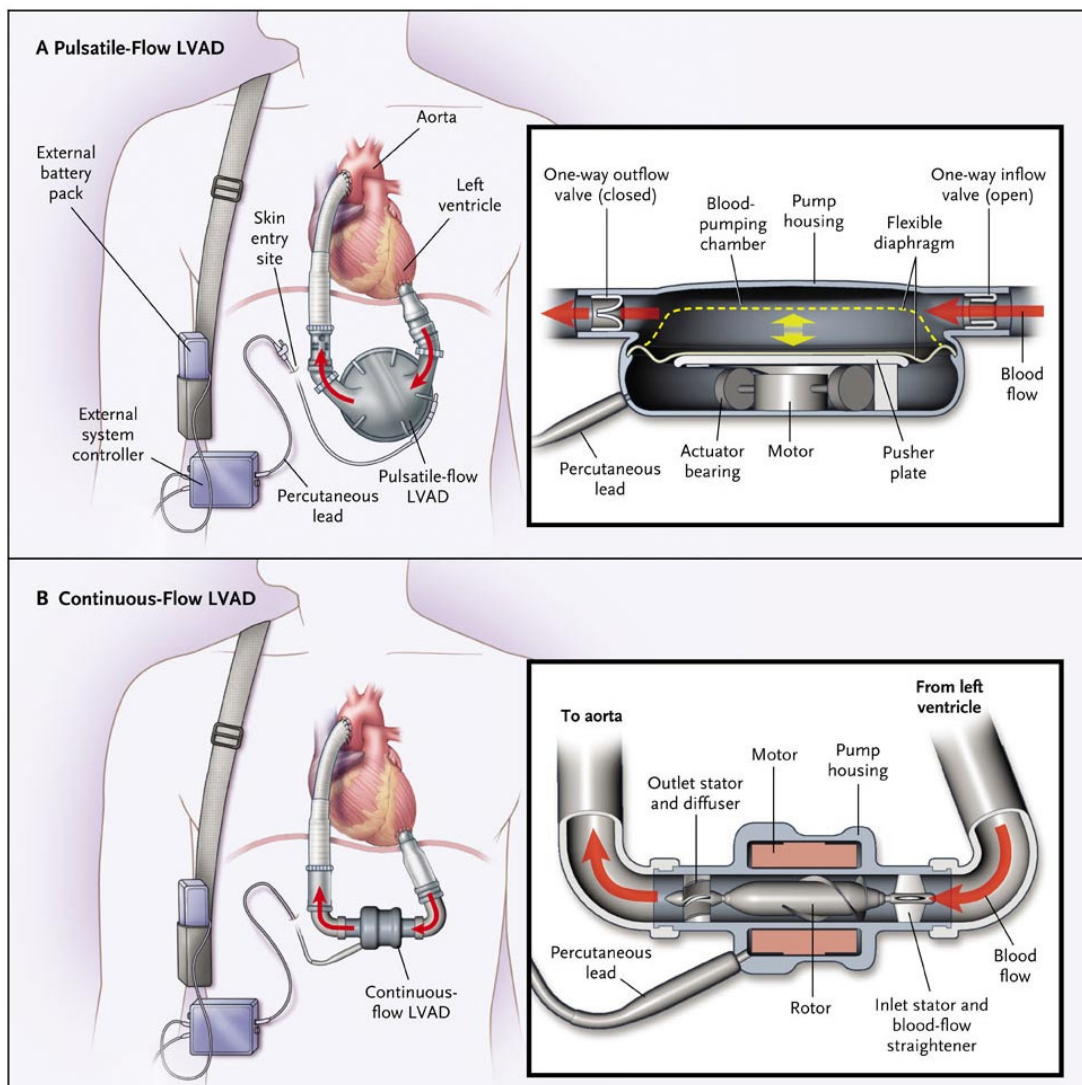


Abbildung 2: Left Ventricular Assist Device (LVAD) mit pulsatilem Fluss (A) und kontinuierlichem Fluss (B) (Slaughter et al., 2009, S. 2244)

Das LVAD wird zur Kurz- oder Langzeittherapie eingesetzt. Eine Indikation ist die Überbrückung bis zur Entscheidung über die weitere Versorgung (bridge to decision [BTD]).

Bei Patienten im kardiogenen Schock wird das LVAD zur Überbrückung bis zur Versorgung mit einem Langzeit-LVAD oder einer Herztransplantation (bridge to bridge [BTB]) bis zur Stabilisierung des Kreislaufs und der Endorganperfusion eingesetzt.

Es dient auch dazu, die Endorganfunktion zu verbessern und/oder einen Patienten, der nicht für eine Herztransplantation geeignet ist, für eine Herztransplantation zu qualifizieren (bridge to candidacy [BTC]).

Außerdem wird es auch eingesetzt, um einen Patienten mit hohem Sterberisiko vor einer Transplantation am Leben zu erhalten, bis ein Spenderorgan verfügbar ist. (bridge to transplantation [BTT]).

Weitere Indikationen sind die Lebenserhaltung eines Patienten, bis sich die Herzfunktion soweit erholt hat, dass das LVAD entfernt werden kann (bridge to recovery [BTR]), und die endgültige Therapie als Alternative zur Herztransplantation bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die für eine Transplantation nicht geeignet sind (destination therapy [DT]) (McDonagh et al., 2021).

1.1.5.2 Herztransplantation

Bei HFrEF-Patienten ab dem 60. Lebensjahr beträgt die mediane Überlebenszeit weniger als vier Jahre und nimmt mit zunehmendem Alter ab (Shah et al., 2017). Herztransplantierte Patienten überleben im Median 10,7 Jahre (McCartney et al., 2017). Allerdings kann nicht bei jedem Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine Herztransplantation durchgeführt werden, da es auch Kontraindikationen gibt. Diese können temporär sein, wie z. B. bei akuter Infektion oder Body-Mass-Index (BMI) > 35 kg/m², sowie endgültig, bspw. bei malignen Erkrankungen mit schlechter Prognose. Ebenso stellt eine therapierefraktäre, irreversible präkapilläre pulmonale Hypertension eine Kontraindikation dar (McDonagh et al., 2021). Bestehen keine Kontraindikationen für eine Herztransplantation, so ergibt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt.

Mancini et al. (1991) untersuchten die Aussagekraft der $\dot{V}O_{2peak}$, der maximalen Sauerstoffaufnahme, im Hinblick auf den optimalen Zeitpunkt für die Herztransplantation. Anhand der $\dot{V}O_{2peak}$ können Rückschlüsse auf den

kardiopulmonalen Gesundheitszustand des Patienten gezogen werden (Meyer et al., 2018). Es ergab sich, dass eine Herztransplantation bei einer schweren linksventrikulären Dysfunktion und einer $\dot{V}O_{2peak} > 14$ ml/min/kg verschoben werden kann. Denn die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten dieser Patienten entsprach denjenigen mit niedrigerem $\dot{V}O_{2peak}$ (< 14 ml/min/kg), die transplantiert wurden (1-Jahres-Überlebensrate: 94 %; 2-Jahres-Überlebensrate: 84 %). Patienten mit einer $\dot{V}O_{2peak} < 10$ ml/min/kg und einer Ablehnung für die Transplantation wiesen geringe Überlebensraten auf (1-Jahres-Überlebensrate: 47 %; 2-Jahres-Überlebensrate: 32 %) (Mancini et al., 1991). Laut ESC-Leitlinie wird eine LVAD-Implantation bei Patienten mit einer $\dot{V}O_{2peak} < 12$ ml/kg/min empfohlen. Parallel dazu besteht die Indikation zur Listung für eine Herztransplantation (McDonagh et al., 2021).

Die 2-Jahres-Überlebensrate nach LVAD-Implantation entspricht jener nach einer Herztransplantation und liegt bei 80 % im ersten und 70 % im zweiten Jahr (Kirklin et al., 2015).

Die Leistungsfähigkeit dieser Patienten bleibt jedoch weiterhin eingeschränkt. Gross et al. (2019) konnten zeigen, dass ein LVAD das Herz bei leichten Aktivitäten ausreichend unterstützt, was jedoch bei nahezu maximaler Trainingsintensität nicht mehr der Fall ist, da hierbei die Auswurfkraft des Herzens leistungsbestimmend ist. Insbesondere eine chronotrope Inkompetenz und eine belastungsinduzierte rechtsventrikuläre Dysfunktion limitieren die Leistung des Patienten unter Belastung (Dimopoulos et al., 2011; Malhotra et al., 2016).

1.1.6 Herz-Kreislauf-Physiologie bei Bewegungstraining

Gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie ist Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein Bewegungstraining als Teil der Therapie zu empfehlen. Bei regelmäßiger Durchführung hat diese positive Auswirkung auf Lebensqualität und Hospitalisierungsrate der Patienten (McDonagh et al., 2021).

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist ein wesentlicher Parameter in der Herz-Kreislauf-Physiologie, da es die Sauerstoffversorgung und den Nährstofftransport des Körpers maßgeblich beeinflusst. Das HZV ist das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz. Bei Erwachsenen liegt das durchschnittliche HZV in Ruhe bei etwa 5 l/min ($70 \text{ ml} \times 70 \text{ min}^{-1}$). Unter maximaler körperlicher Belastung kann das HZV auf über 20 l/min steigen

(ca. $110 \text{ ml} \times 190 \text{ min}^{-1}$), bei durchtrainierten Sportlern sogar kurzzeitig auf bis zu 30 l/min (Schmidt et al., 2011). Ist das Herz aufgrund einer Insuffizienz nicht mehr dazu in der Lage, das Schlagvolumen oder die Herzfrequenz zu steigern, so erhöht sich auch das Herzzeitvolumen nicht. In einer Studie mit 72 gesunden Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die Sauerstoffversorgung des Gewebes linear mit dem Herzzeitvolumen korreliert (Beck et al., 2006). Dies kann u. a. als Erklärung dafür dienen, warum sich bei Belastungstests von Patienten mit Herzinsuffizienz Einschränkungen ergeben (Guglin et al., 2020).

Zur Verbesserung des Herzkreislaufsystems wird gemäß der Leitlinie für Sportkardiologie zu einer Kombination aus aerobem Ausdauer- und Kräftigungstraining geraten (Pelliccia et al., 2021). Dabei kann das aerobe Training bei chronischer Herzinsuffizienz entweder moderat-kontinuierlich oder im Intervall erfolgen. Die Sportkardiologie legt als eigene Subdisziplin der Kardiologie Trainingsempfehlungen vor, da die individuellen Anforderungen in diesem Bereich immer größer werden (Pelliccia et al., 2021).

1.1.6.1 Formen des Ausdauertrainings

Das moderat-kontinuierliche Training (moderate continuous training [MCT]) ist charakterisiert durch ein kontinuierliches, aerobes Ausdauertraining bei 64 – 76 % der maximalen Herzrate (Williams et al., 2019). Dieses Training wird durch die Belastungselemente Intensität, Dauer und Trainingsdichte gesteuert. Dabei kann die Intensität durch die Herzfrequenz, die Leistung (Watt, Geschwindigkeit) oder die Kombination dieser beiden Parameter bestimmt werden. Die Trainingsdichte beschreibt das zeitliche Verhältnis von Belastungs- und Erholungsphasen. Sowohl in einer einzelnen Trainingseinheit als auch für die Abfolge von Trainingseinheiten innerhalb eines Mikrozyklus kann dies von Relevanz sein.

Die Vorteile dieser Trainingsmethode sind zum einen die einfache Durchführbarkeit und zum anderen das schnelle Erreichen eines metabolischen Gleichgewichts bei korrekter Durchführung. Einen großen Nachteil bildet jedoch der erschöpfungsbedingte oder thermoregulatorische Anstieg auf zu hohe Herzfrequenzen, wenn der vorgegebene Herzfrequenzbereich nicht eingehalten wird. Dies kann auch dazu führen, dass die

Belastung mit zunehmender Trainingszeit verringert werden muss und die metabolische Belastung abfällt (Wonisch et al., 2017).

Das Intervalltraining ist charakterisiert durch kurze, intensive Belastungsphasen, die $\geq 90\%$ der $\dot{V}O_{2\text{peak}}$, $> 75\%$ der Maximalkraft oder supramaximale Anstrengungen erfordern. Die anschließenden Ruhephasen oder Übungen mit niedriger Intensität dienen der Erholung (Atakan et al., 2021). Ein Modell ist das hochintensive Intervalltraining (high-intensity interval training [HIIT]) mit submaximalen Belastungen, die $\geq 90\%$ der $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ oder $> 75\%$ der maximalen Leistung entsprechen. Das Zeitintervall kann dabei einige Sekunden bis Minuten betragen und individuell an die Ansprüche der jeweiligen Person angepasst werden (Atakan et al., 2021). Der Vorteil dieser Trainingsmethode besteht darin, dass eine längere akkumulierte Belastungszeit in hochintensiven Belastungsbereichen erzielt werden kann als bei einem moderat-kontinuierlichem Training (Wonisch et al., 2017).

Seit Anfang der 2000er Jahre haben einige Studien gezeigt, dass HIIT die Ausdauerleistungsfähigkeit und das aerobe System sowohl von Sportlern als auch von chronisch-erkrankten Patienten stärker verbessert als ein moderat-kontinuierliches Training, wenn der Gesamtenergieaufwand und die mittlere Belastung vergleichbar sind (Daussin et al., 2007; Helgerud et al., 2007; Iellamo et al., 2013; Laursen and Jenkins, 2002; Smart et al., 2013; Wisloff et al., 2007).

Dieses Training wird durch sechs Belastungskomponenten gesteuert (Wonisch et al., 2017):

- Intensität der Belastungsphasen (P_{peak})
- Dauer der Belastungsphasen (t_{peak})
- Intensität der Erholungsphase (P_{rec})
- Dauer der Erholungsphase (t_{rec})
- mittlere Belastung (P_{mean})
- Anzahl der Intervalle/Gesamtdauer (Trainingsdichte)

Zur Planung eines der beiden Trainingskonzepte wird u. a. empfohlen, die Intensitätsvorgaben anhand von Laktatschwellen oder ventilatorischen Schwellen

(ventilatory threshold [VT]) zu bestimmen, die jeweils den Übergang von aerob zu anaerob kennzeichnen. Die Laktatschwellen spiegeln die direkte metabolische Veränderung wider, während die ventilatorischen Schwellen die respiratorische Antwort auf diese metabolische Veränderung darstellen (Wasserman et al., 2015).

Die erste ventilatorische Schwelle (VT1) ist gekennzeichnet durch die Steigerung der Ventilation sowie der CO₂-Abgabe, jeweils im Verhältnis zur O₂-Aufnahme, da vermehrt CO₂ aus der Laktatpufferung anfällt. An der zweiten ventilatorischen Schwelle (VT2) ist der Versuch des Organismus erkennbar, die systemisch auftretende metabolische Azidose, die sich aufgrund einer nicht mehr ausreichenden Laktatpufferung entwickelt, mittels respiratorischer Kompensation auszugleichen (Westhoff et al., 2013).

Das während der Belastung anfallende Laktat ist ein wesentlicher Stoffwechselmetabolit, der u. a. den pH-Wert kontrolliert. Laktat wird physiologisch über den Cori-Zyklus durch das Blut zur Leber transportiert, wo es wiederum zur Gluconeogenese verwendet wird. Auf diese Weise wird aus Laktat erneut Glukose gebildet. Der limitierende Faktor ist nicht die Akkumulation von Laktat, sondern die äquimolare Freisetzung eines Protons, das zunächst den lokalen und später den systemischen pH-Wert senkt (Jez, 2021).

Im Rahmen intensiver Trainingseinheiten kommt es zu Anpassungsprozessen, die dafür sorgen, dass die Laktat-Transportfähigkeit gesteigert wird und folglich der pH-Wert des entsprechenden Gewebes besser reguliert werden kann (Hanakam and Ferrauti, 2020).

Durch die Bestimmung der Übergangsbereiche zwischen den Phasen lässt sich eine sinnvolle Trainingsgestaltung erreichen. Dazu kann auf die Reaktion der belastungsabhängigen Blut-Laktat-Konzentration, der Atemgase und der Herzfrequenz bei einem stufen- oder rampenförmigen Belastungsprotokoll zurückgegriffen werden, das bis zur symptomlimitierten Ausbelastung bei Patienten durchgeführt wird. Anhand des Tests werden die beiden Umstellpunkte individuell mithilfe von Laktat (Laktat Turn Point 1 und 2 [LTP₁, LTP₂]) oder Atemgasparametern (erste und zweite ventilatorische Schwelle (first and second ventilatory threshold [VT1, VT2]) bestimmt (Wonisch et al., 2017).

In einer kleinen Studie mit sechs gesunden und sportlichen Probanden konnte gezeigt werden, dass diese akute physiologische Antwort bei einem moderat-kontinuierlichem Training anhand von Dauer und Intensität bestimmt werden kann (Tschakert et al., 2015).

Bei HIIT hat die mittlere Belastung (P_{mean}) einen großen Einfluss auf die physiologische Antwort, die mittels folgender Gleichung berechnet werden kann:

$$P_{\text{mean}} = (P_{\text{peak}} \times t_{\text{peak}} + P_{\text{rec}} \times t_{\text{rec}}) / (t_{\text{peak}} + t_{\text{rec}})$$

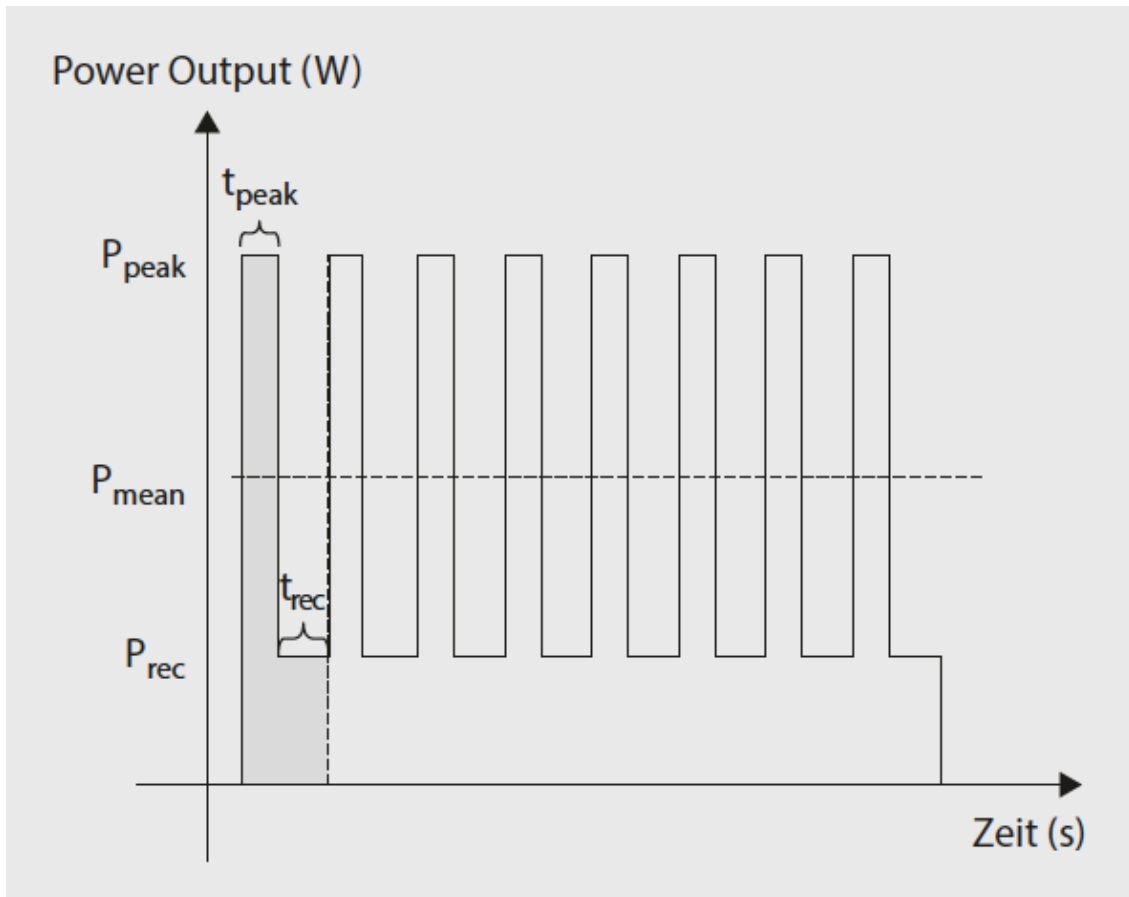


Abbildung 3: Schematische Darstellung der einzelnen Komponenten einer Intervallbelastung (Wonisch et al., 2017, S. 288)

Laut Ergebnis der Studie kann bei kurzen Intervallen (20 Sekunden) ein Laktat-Steady-State erreicht werden, wenn $P_{\text{mean}} < P_{\text{LTP2}}$. Bei langen Intervallen (vier Minuten) war dies nicht möglich. Außerdem weisen die Daten darauf hin, dass Gesundheitsrisiken durch kurze Intervalle besser reduziert werden können als durch längere (Tschakert et al., 2015).

1.1.6.2 Trainingsformen zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei LVAD

Wisløff et al. (2007) führten eine Studie zu HIIT bei Patienten mit HFrEF nach Myokardinfarkt durch. Die wurden randomisiert einem moderat-kontinuierlichen oder einem aeroben Intervalltraining zugeordnet und trainierten dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich eine Standardberatung zur körperlichen Aktivität. Beim moderat-kontinuierlichen Training lag die Belastung bei 70 % der maximalen Herzfrequenz für eine Dauer von 47 Minuten. Das aerobe Intervalltraining bestand aus einem zehnminütigen Warm-up bei 50 – 60 % der $\dot{V}O_{2peak}$ und anschließend vier vierminütigen Belastungsphasen bei 90 – 95 % der maximalen Herzfrequenz, gefolgt von dreiminütigen aktiven Erholungsphasen bei 50 – 70 % der maximalen Herzfrequenz („Norweger-Modell“). Die Forscher gelangten zu dem Ergebnis, dass durch aerobes Intervalltraining eine stärkere Verbesserung der $\dot{V}O_{2peak}$ erreicht werden kann als durch moderat-kontinuierliches Training (46 % vs. 14 %, $p < 0,001$). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass Intervalltraining zu vermehrtem kardialen Remodeling führt. So verringerten sich der diastolische und systolische linksventrikuläre (LV-)Durchmesser um 12 % bzw. 15 %. Zudem gingen das enddiastolische und endsystolische LV-Volumen um 18 % bzw. 25 % zurück und das NT-proBNP sank um 40 % (Wisloff et al., 2007).

Darauf aufbauend, führten Ellingsen et al. (2017) die erste multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie für Patienten mit HFrEF unter dem Namen „The SMARTEx Heart Failure Study“ unter sehr ähnlichen Bedingungen durch. Zwischen Juni 2009 und Juli 2014 wurden insgesamt 261 Patienten aus neun europäischen Zentren eingeschlossen. Bei allen Patienten war die LVEF ≤ 35 %, was NYHA-Klasse II oder III entspricht. Wie in der Studie von Wisloff et al. (2007), wurden die Patienten ebenfalls randomisiert den folgenden drei Gruppen zugeteilt:

- moderat-kontinuierliches Training
- aerobes Intervalltraining
- Kontrollgruppe

Die Trainingsgestaltung entsprach dem „Norweger-Modell“.

Beide Trainingsgruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf das kardiale Remodeling und die $\dot{V}O_{2peak}$, wiesen aber im Vergleich zur Kontrollgruppe bessere Ergebnisse auf. Eine Limitation dieser Studie bestand jedoch darin, dass 51 % der Intervalltrainierenden bei niedrigerer Intensität und 80 % der moderat-kontinuierlich Trainierenden bei höherer Intensität trainierten (Ellingsen et al., 2017).

In einer Metaanalyse von Trainingsstudien konnte zusätzlich gezeigt werden, dass auch ein Widerstandstraining die $\dot{V}O_{2peak}$ im Vergleich zu den Kontrollgruppen verbessern kann. In Kombination mit einem Ausdauertraining bestand kein signifikanter Unterschied darin, ob dies zusammen mit MCT oder HIIT absolviert wurde. Bei alleinigem Widerstandstraining wurde jedoch erst bei einer Dauer von ≥ 6 Monaten ein größerer Anstieg der $\dot{V}O_{2peak}$ erzielt (Tucker et al., 2019).

Auch bei Patienten mit LVAD kann HIIT sicher durchgeführt werden. Dies konnten Villela et al. (2020) in einer Studie mit 15 Probanden belegen. Jede Trainingseinheit dauerte 30 Minuten und bestand aus drei Minuten Aufwärmen und sechs 30-sekündigen hochintensiven Intervallen, jeweils gefolgt von vierminütigen aktiven Erholungsphasen. Die Belastungsphasen wurden für jeden Probanden individuell auf der Grundlage der beim kardiopulmonalen Belastungstest erreichten Spitzenleistung geplant. Für die ersten drei Trainingseinheiten ("Induktionsphase") wurden beim Aufwärmen 40 %, in den Intervallen 80 % und in den Erholungsphasen 30 % der erreichten Maximalleistung vorgegeben. In der vierten Trainingseinheit wurde das Trainingspensum beim Aufwärmen auf 50 %, in den hochintensiven Intervallen auf 100 % und in den Erholungsphasen auf 40 % der Maximalleistung erhöht. Die innerhalb eines Zeitraums von fünf Wochen absolvierten 15 Trainingseinheiten wurden sehr gut toleriert und ohne größere unerwünschte Ereignisse abgeschlossen. Es wurden Verbesserungen der Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) an der VT, der Arbeitsrate [W] an der VT und des linksventrikulären enddiastolischen Volumens festgestellt. Dahingegen hatte HIIT keinen Einfluss auf die $\dot{V}O_{2peak}$ oder den Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score (KCCQ) (Alvarez Villela et al., 2021).

Moreno-Suarez et al. (2020) verglichen HIIT und MCT bei 21 LVAD-Patienten. HIIT wurde nach dem „Norweger-Modell“ durchgeführt, während das MCT aus einem 28-minütigen Ausdauertraining bei 50 – 60 % der $\dot{V}O_2$ -Reserve bestand, d. h. der Differenz zwischen der Sauerstoffaufnahme in Ruhe und bei maximaler Belastung. Die Trainingsfrequenz lag über einen Gesamtzeitraum von zwölf Wochen bei dreimal wöchentlich. In der HIIT-Gruppe stieg die $\dot{V}O_{2peak}$ signifikant stärker an als in der MCT-Gruppe (von 15,6 auf 18,4 ml/kg/min bzw. von 16,2 auf 17,2 ml/kg/min), jedoch zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der sekundären Outcomes (6-Minuten-Gehtest, flussvermittelte Dilatation der Arterien, anthropometrische Daten) (Moreno-Suarez et al., 2020).

Ein positiver Aspekt dieser Studie besteht darin, dass das Trainingsprotokoll über die $\dot{V}O_2$ -Reserve und nicht anhand der maximalen Herzfrequenz bestimmt wurde, da LVAD-Patienten unter BB-Therapie oftmals eine chronotrope Inkompetenz aufweisen (Moreno-Suarez et al., 2020). Zudem ist die Überprüfung des Trainingsprotokolls in zweiwöchigen Abständen als positiv hervorzuheben. So wird gewährleistet, dass der Patient mittels individueller Trainingssteuerung und -anpassung eine kontinuierliche Leistungsverbesserung erzielen kann.

Unter Berücksichtigung des Patientenkollektivs und der allgemeinen Trainingsphysiologie muss das „Norweger-Modell“ jedoch als kritisch angesehen werden. Denn Belastungsphasen von vier Minuten könnten dazu führen, dass die Energiegewinnung größtenteils über anaerobe Stoffwechselwege unter Sauerstoffschuld abläuft und frühzeitig eine systemische Laktatakkumulation einsetzt. Aus leistungsphysiologischer Sicht muss dieses Modell möglicherweise für Patienten mit Herzinsuffizienz angepasst werden, um einerseits einen ausreichenden Stimulus zur Verbesserung der $\dot{V}O_{2peak}$ zu gewährleisten und andererseits einen frühzeitigen Abbruch des Trainings zu vermeiden, wie in der Studie von Ellingsen et al. (2017).

2 Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, eine Trainingsform des HIIT zu evaluieren, in der sich die Trainingsvorgaben nicht, wie bisher, an der Herzfrequenz, sondern direkt am prozentualen Anteil der maximalen Leistung orientieren.

Denn die Problematik der chronotropen Inkompetenz der LVAD-Patienten unter BB-Therapie könnte die adäquate Vorgabe der Trainingsintensität behindern. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, dass es bisher keine Evidenz zur adäquaten Trainingssteuerung für dieses Patientenkollektiv gibt. Zudem kann eine inadäquate Belastungsvorgabe negative Auswirkungen auf die Trainingseffektivität haben und möglicherweise ein gesundheitliches Risiko für Patienten darstellen (Tschakert and Hofmann, 2013).

Eine vergleichende Studie zwischen HIIT mit kurzen Intervallen und MCT bei LVAD-Patienten wurde bisher nicht durchgeführt.

In der vorliegenden Studie wurden die folgenden Hypothesen verfolgt:

1. Die supervidierte Durchführung eines Intervalltrainings ist bei LVAD-Patienten ebenso umsetzbar wie kontinuierliches Training und führt zu einer signifikanten Steigerung der $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (definiert als ein Anstieg von mindestens 2,5 ml/kg/min von t_0 bis t_1).
2. HIIT und MCT führen zu einer signifikanten Verbesserung im zwölfteiligen Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12)-Score (definiert als eine Steigerung um mindestens fünf Prozentpunkte).
3. Die Verbesserung des KCCQ-12-Scores sowie der $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ist beim HIIT signifikant höher als beim MCT.

3 Material und Methoden

Die an dieser Studie teilnehmenden Probanden wurden einer Eingangs- (t_0) und einer Ausgangsuntersuchung (t_1) unterzogen und absolvierten ein kardiovaskuläres Training sowie ein Widerstandstraining. Im Rahmen der Untersuchungen erfolgte der kardiopulmonale Belastungstest, der 6-Minuten-Gehtest, die Abnahme und Bestimmung von Routine-Laborwerten, die Beantwortung des KCCQ-12 (Abbildung 4) sowie die Echokardiografie.

Herzinsuffizienz-Fragebogen (Kansas City) (KCCQ-12)

Folgende Fragen beziehen sich auf Ihre **Herzschwäche** und wie sich diese auf Ihr Leben auswirkt. Wir bitten Sie, folgende Fragen zu lesen und zu beantworten. Dabei gibt es keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte geben Sie die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft.

1. **Herzschwäche** wirkt sich auf verschiedene Menschen unterschiedlich aus. Manche spüren eher Kurzatmigkeit, während andere eher Müdigkeit empfinden. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß **Herzbeschwerden** (z.B. Kurzatmigkeit oder Müdigkeit) während der letzten 2 Wochen Ihre Fähigkeit beeinträchtigt haben, die folgenden Tätigkeiten auszuführen.

Bitte ein Kästchen in jeder Zeile ankreuzen.

Tätigkeit	Sehr beeinträchtigt	Ziemlich beeinträchtigt	Mäßig beeinträchtigt	Ein wenig beeinträchtigt	Überhaupt nicht beeinträchtigt	Aus anderen Gründen beeinträchtigt oder Tätigkeit nicht ausgeführt
a. Duschen/Baden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Ca. 100 m auf ebener Strecke gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Laufen oder sich beeilen (z.B. wenn Sie den Bus erreichen wollen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Wie oft waren während der letzten 2 Wochen Ihre Füße, Knöchel oder Beine morgens beim Aufwachen **geschwollen**?
- | Jeden Morgen | 3-mal pro Woche oder öfter, aber nicht jeden Tag | 1- bis 2-mal pro Woche | Weniger als einmal pro Woche | Niemals während der letzten 2 Wochen |
|--------------------------|--|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

3. Wie oft hat **Müdigkeit** während der letzten 2 Wochen im Durchschnitt Ihre Fähigkeit beeinträchtigt, das zu tun, was Sie tun wollten?

Ständig	Mehrmals am Tag	Mindestens einmal am Tag	3-mal pro Woche oder öfter, aber nicht jeden Tag	1- bis 2-mal pro Woche	Weniger als einmal pro Woche	Niemals während der letzten 2 Wochen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie oft hat **Kurzatmigkeit** während der letzten 2 Wochen im Durchschnitt Ihre Fähigkeit beeinträchtigt, das zu tun, was Sie tun wollten?

Ständig	Mehrmals am Tag	Mindestens einmal am Tag	3-mal pro Woche oder öfter, aber nicht jeden Tag	1- bis 2-mal pro Woche	Weniger als einmal pro Woche	Niemals während der letzten 2 Wochen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie oft waren Sie während der letzten 2 Wochen im Durchschnitt gezwungen, wegen **Kurzatmigkeit** im Sitzen oder von mindestens 3 Kissen gestützt zu schlafen?

Jede Nacht	3-mal pro Woche oder öfter, aber nicht jede Nacht	1-bis 2-mal pro Woche	Weniger als einmal pro Woche	Niemals während der letzten 2 Wochen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. In welchem Ausmaß hat Ihre **Herzschwäche** während der letzten 2 Wochen Ihre Lebensfreude beeinträchtigt?

Sehr beeinträchtigt	Ziemlich beeinträchtigt	Mäßig beeinträchtigt	Ein wenig beeinträchtigt	Überhaupt nicht beeinträchtigt
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Wie würden Sie sich fühlen, wenn Sie den Rest Ihres Lebens mit Ihrer **Herzschwäche**, so wie sie jetzt gerade ist, verbringen müssten?

Vollkommen unzufrieden	Größtenteils unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Größtenteils zufrieden	Vollkommen zufrieden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. In welchem Ausmaß hat sich Ihre **Herzschwäche** auf Ihre Lebensweise ausgewirkt? Bitte geben Sie an, wie Ihre **Herzschwäche** Ihre Teilnahme an folgenden Tätigkeiten während der letzten 2 Wochen beeinträchtigt haben könnte.

Bitte ein Kästchen auf jeder Zeile ankreuzen.

Tätigkeit	Sehr beeinträchtigt	Ziemlich beeinträchtigt	Mäßig beeinträchtigt	Ein wenig beeinträchtigt	Überhaupt nicht beeinträchtigt	Aus anderen Gründen beeinträchtigt oder Tätigkeit nicht ausgeführt
a. Hobbys, Freizeitaktivitäten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Arbeit/Tätigkeiten im und um das Haus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Besuche bei Familienmitgliedern oder Freunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.1 Probandenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden klinisch stabile LVAD-Patienten, deren LVAD-Implantation mindestens drei Monate zurücklag. Die klinische Stabilität war Voraussetzung für die Teilnahme und wurde definiert als das Fehlen von klinischen und labortechnischen Anzeichen einer systemischen Entzündung sowie dem berichteten Wohlbefinden der Patienten. Zudem mussten die Patienten das 18. Lebensjahr vollendet haben.

Nach dem positiven Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (Zeichen des Ethik-Votums: 21-10169-BO; Studienregistrierungsnummer Clinical Trials: NCT05121077) wurden die Patienten über die klinikeigene Datenbank vorselektiert und bei geeignetem Status kontaktiert. Wenn der Patient Interesse an der Teilnahme hatte, dann wurde ein Termin zur Überprüfung der Teilnahmevoraussetzung vereinbart.

Bei Erfüllen der Teilnahmevoraussetzungen wurden die Patienten über das spezifische Training sowie dessen potenzielle Gesundheitsrisiken aufgeklärt und mussten anschließend schriftlich einwilligen.

Vor der ersten Testung beurteilte ein promovierter Sportwissenschaftler, Kardiologe und Sportmediziner die physische und kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten im Hinblick auf die Trainingsteilnahme.

3.2 Kardiopulmonaler Belastungstest

Den kardiopulmonale Belastungstest (cardiopulmonary exercise testing [CPET]) absolvierten die Studienteilnehmer vor der ersten (t_0) und nach der letzten (t_1) der 18 Trainingseinheiten. Er diente zum Vergleich der Probandenleistung vor und nach den Trainingseinheiten sowie zur Bestimmung des Trainingsprotokolls der einzelnen Probanden. Der Belastungstest wurde mit einem Fahrradergometer (GE Healthcare™ eBike III) und standardisiertem Rampenprotokoll (Steigung von 10 W/min bis zur höchsten Belastungsgrenze) durchgeführt. Sowohl die ventilatorischen Schwellen (VT1 und VT2) als auch die kardiorespiratorischen Standardwerte (z. B. maximale Herzfrequenz [HR_{max}], maximale Sauerstoffaufnahme [$\dot{V}O_{2peak}$]) wurden unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien mithilfe der SentrySuite™ Software Solution, Vyair™ Medical bestimmt (Guazzi et al., 2018). Der prozentuale Anteil der

altersabhängigen $\dot{V}O_{2peak}$ wurde auf der Grundlage der Wasserman-Hansen-Gleichung berechnet (Hansen et al., 1984).

Die belastungsabhängige oszillatorische Ventilation (exercise oscillatory ventilation [EOV]), die der prognostischen Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz dient, wurde anhand der ersten wissenschaftlichen Beschreibung ermittelt (Kremser et al., 1987). Es handelt sich dabei um die zyklische Fluktuation der Ventilation für mindestens 60 % der Belastungszeit und mindestens 15 % Amplitudenänderung im Vergleich zur Ausgangsventilation (Corrà, 2016).

Der O_2 -Puls beschreibt die pro Herzschlag ausgeworfene Sauerstoffmenge und wurde in Relation zum Körpergewicht gesetzt und zur besseren Lesbarkeit mit dem Faktor 100 multipliziert (Laukkanen et al., 2018). Der O_2 -Puls ist abhängig von der peripheren O_2 -Extraktion und dem Anstieg des Schlagvolumens. Da das Schlagvolumen in dieser Patientengruppe nur wenig ansteigt, ist der Anteil der O_2 -Extraktion höher. Um den Anstieg des Schlagvolumens und der peripheren Sauerstoffextraktion während der Belastung zu beurteilen, wurden die Werte in Ruhe (O_2 -Puls_{ruhe}), bei 25 % (t25), 50 % (t50) und 75 % (t75) der Belastungszeit sowie bei Spitzenbelastung (O_2 -Puls_{peak}) bestimmt. Ein Plateau des O_2 -Pulses wurde definiert als dessen fehlender Anstieg bis zum nächsten Messzeitpunkt.

Das Sauerstoffäquivalent der VT1 (EqO_2 bei VT1) wurde nach aktuellen Empfehlungen klassifiziert (Guazzi et al., 2018; Laukkanen et al., 2021).

Die Effizienzschleife der Sauerstoffaufnahme (oxygen uptake efficiency slope [OUES]) dient als submaximales Maß für die kardiorespiratorische Funktionsreserve und wurde aus dem Verhältnis von O_2 -Aufnahme und logarithmierter Minutenventilation gebildet (Baba et al., 1996).

3.3 Co-Variablen

Der 6-Minuten-Gehtest wurde, angepasst an die örtlichen Gegebenheiten, nach einem etablierten Protokoll durchgeführt (Guyatt et al., 1985): Er wurde bei jedem Probanden auf dem Korridor der Herzambulanz der Klinik für Kardiologie und Angiologie – Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum Essen durchgeführt. Dabei wurden die Probanden angewiesen, von einem Ende des Korridors in Richtung des anderen zu gehen und in der vorgegebenen Zeit so viel Strecke wie möglich zurückzulegen. Die Zeit

wurde mit Hilfe einer Stoppuhr und die Strecke mittels Messrades (Messrad M4 Glunz Technik GmbH, Germany) bestimmt.

Zwischen dem 6-Minuten-Gehtest und dem Belastungstest musste ein Abstand von mindestens zwei Stunden liegen, um eine ausreichende physische Erholung zwischen den Tests zu gewährleisten.

Folgende Laborwerte wurden bestimmt:

Hämoglobin (Hb), Thrombozyten, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), NTproBNP, Laktat-Dehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Low-Density-Lipoprotein (LDL), Triglyceride sowie Hämoglobin A1c (HbA1c).

Von jedem Probanden wurde der validierte Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) in der modifizierten kürzeren Form mit zwölf Fragen ausgefüllt und nach der Methodik der Entwickler ausgewertet (Spertus and Jones, 2015; Spertus et al., 2020). Dieser Fragebogen dient der Bewertung der klinischen Ergebnisse und wird als Leistungsmaßstab für die Quantifizierung der Qualität der Behandlung empfohlen. Die zwölf Fragen decken die vier Hauptthemen Symptommhäufigkeit, körperliche Einschränkungen, soziale Einschränkungen und Lebensqualität ab (Anhang 1).

Bei der echokardiografischen Untersuchung in Ruhe wurden die folgenden Parameter erhoben:

- monoplanare linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)
- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)
- systolische Auslenkung des lateralen Trikuspidalklappenannulus (TAPSE)
- rechtsventrikulärer Durchmesser
- Funktion der Klappen (Lang et al., 2015)

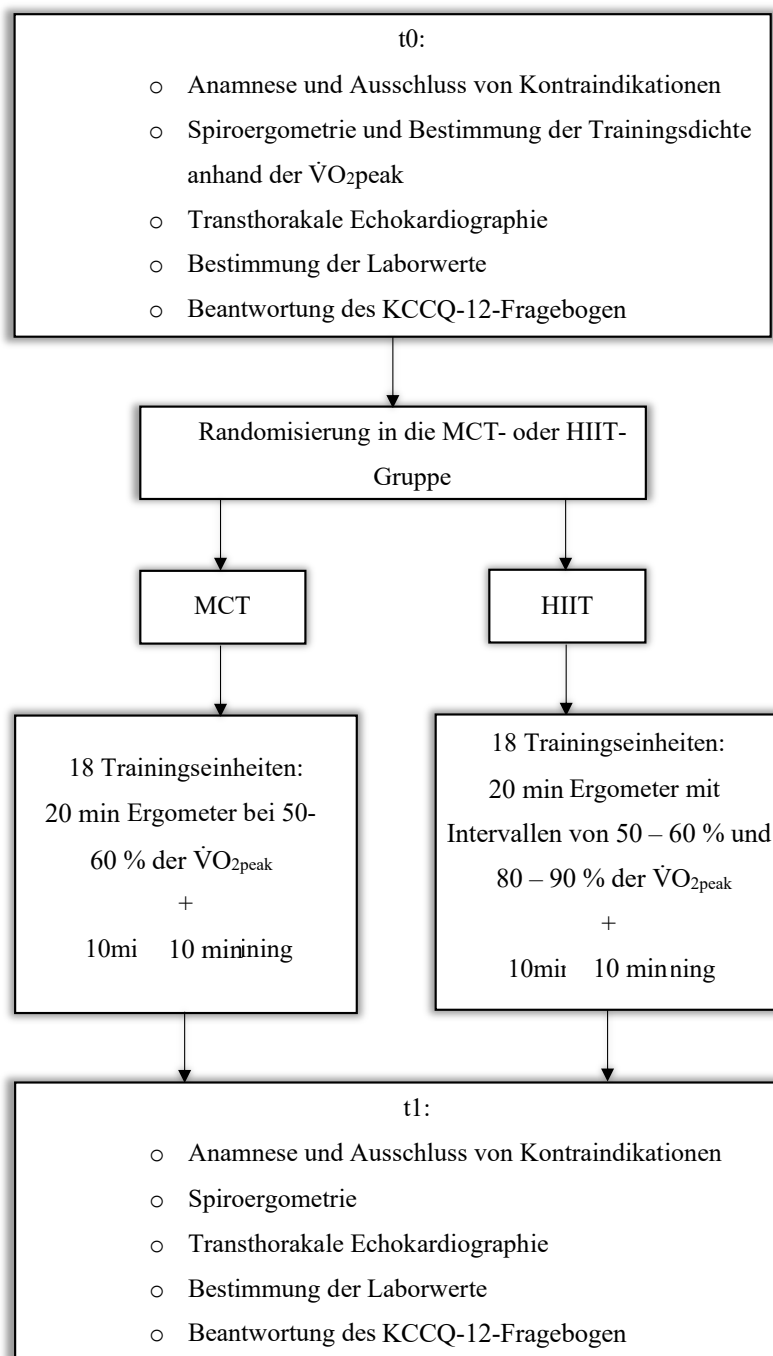


Abbildung 5: Ablauf der Studie. LVAD-Patienten ($n = 20$) wurden bei Studienbeginn eingehend untersucht, beantworteten den KCCQ-12 und führten eine Spiroergometrie durch, die zur Bestimmung des Trainingsprotokolls anhand des $\dot{V}O_{2peak}$ verwendet wurde. Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung im Verhältnis 1 : 1 zu einem 20-minütigen moderaten Ausdauertraining (MCT) bei 50 – 60 % des maximalen Sauerstoffverbrauchs ($\dot{V}O_{2peak}$) oder einem hochintensiven Intervalltraining (HIIT), das zwischen 50 – 60 % und 80 – 90 % der $\dot{V}O_{2peak}$ wechselte, gefolgt von zehn Minuten Krafttraining. Im Zuge der Abschlussuntersuchung wurden die Patienten erneut

umfassend untersucht, beantworteten den KCCQ-12 und führten eine Spiroergometrie durch. Ferner wurde eine Echokardiografie durchgeführt.

3.4 Trainingsprotokoll

Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung der teilnehmenden LVAD-Patienten zur MCT- oder HIIT-Gruppe (jeweils $n = 10$). Jede Trainingseinheit wurde von geschulten Therapeuten betreut, die über ausreichende Erfahrungen im Umgang mit LVAD-Patienten und im Bereich der Notfallmedizin verfügten. Insgesamt wurden 18 Trainingseinheiten (3x/Woche) absolviert, bestehend aus einem 20-minütigen Training auf einem Fahrradergometer (GE HealthcareTM eBike III) und einem zehnminütigen Widerstandstraining. Vor jedem Training wurde das Wohlbefinden des Probanden evaluiert und die Driveline des LVADs überprüft.

Die Intensität des MCT lag kontinuierlich zwischen 50 – 60 % der $\dot{V}O_{2peak}$ aus dem kardiopulmonalen Belastungstest. Dahingegen beinhaltete das HIIT-Belastungsphasen bei 80 – 90 % und Erholungsphasen bei 50 – 60 % der $\dot{V}O_{2peak}$. Die Belastungsintensität wurde über den gesamten Übungszeitraum kontinuierlich gesteigert, um die Nebenwirkungen zu verringern und die Probanden mit dieser Art von Übung vertraut zu machen.

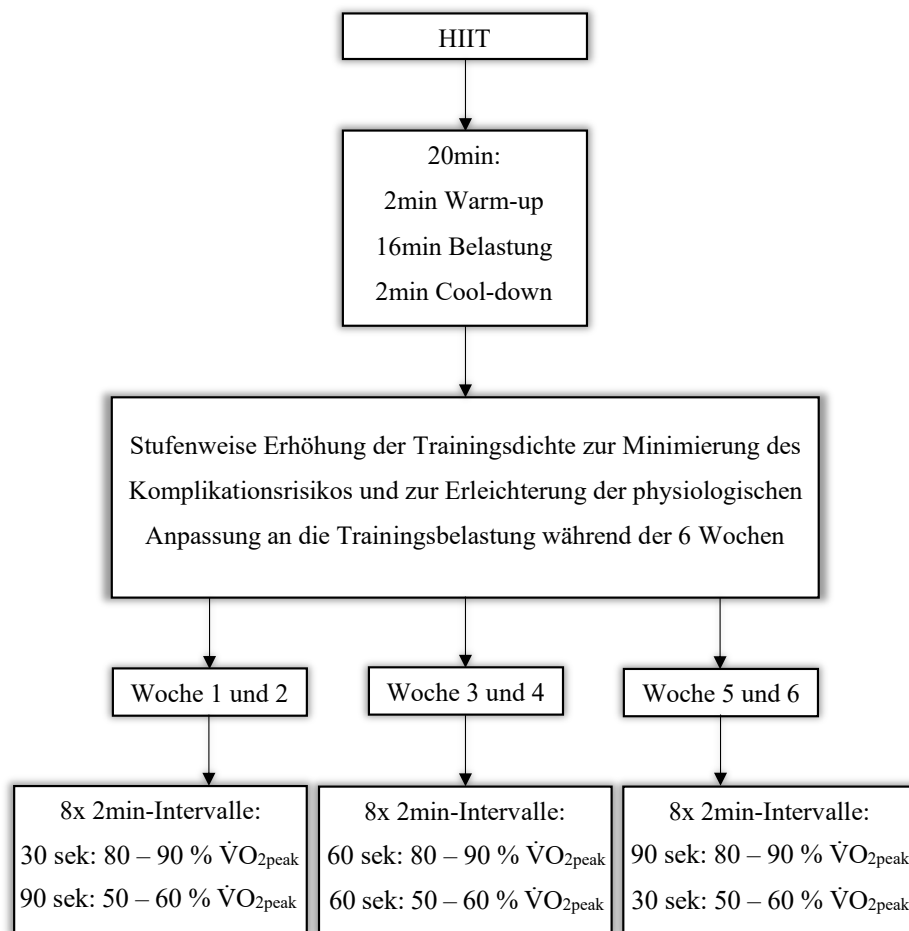


Abbildung 6: Stufenmodell des hochintensiven Intervalltrainings (HIIT). Das 20-minütige Ausdauertraining umfasste stets ein zweiminütiges Warm-up, 16 Minuten Belastung und ein weiminütiges Cool-down. Nach je zwei Wochen verlängerte sich das Intervall bei 80 – 90 % der $\dot{V}O_{2peak}$ um 30 Sekunden, während sich das Intervall bei 50 – 60 % der $\dot{V}O_{2peak}$ um 30 Sekunden verkürzte.

Beim Widerstandstraining lag der Fokus auf der Muskulatur des Schultergürtels, des Rumpfes sowie des Rückens. Das Widerstandstraining bestand aus den folgenden Übungen: Bauchpresse am Gerät, Hyperextension der Rückenmuskulatur am Gerät, Rudern am Kabelzug und Latzug am Gerät. Aufgrund des Risikopotenzials der abdominalen Druckerhöhung wurde zur Intensitätsbestimmung auf das Ein-Wiederholungs-Maximum (one repetition maximum [1RPM]) verzichtet und die Trainingsvorgabe auf 20 technisch richtige Wiederholungen geändert. Die Trainingsintensität wurde schrittweise über die 18 Einheiten erhöht. Die Probanden mussten sich zu jeder Zeit in einer stabilen Trainingsposition befinden. Während der

gesamten Übungsausführung musste es vermieden werden, Zugkraft auf die Driveline des LVADs auszuüben. Nach Beendigung der Trainingseinheit wurden die Probanden für weitere 15 Minuten beobachtet, um deren Wohlbefinden zu überwachen.

Während des gesamten Trainings erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Herzfrequenz. Die vorzeitigen Abbruchkriterien (bspw. belastungsinduzierte Arrhythmie und/oder Ischämie, Hypo- oder Hypertension in Ruhe und/oder während der Belastung), entsprachen den Vorgaben der aktuellen Leitlinie für Sportkardiologie (Pelliccia et al., 2020).

Zudem wurden die Probanden dazu angehalten, keine anderweitigen strukturierten Trainingseinheiten während der Projektteilnahme zu absolvieren. Die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens wurde gemäß den aktuellen Leitlinien für Sportkardiologie gefördert (Pelliccia et al., 2020).

Die erste sowie die letzte Trainingseinheit musste jeweils in einem Abstand von mindestens 24 Stunden zum kardiopulmonalen Belastungstest durchgeführt werden.

Von den 18 Trainingseinheiten durften maximal drei vorzeitig abgebrochen werden. Diese mussten am Ende der Trainingsperiode als vollständige Trainingseinheit wiederholt werden, wobei maximal sieben Wochen zur Komplettierung der 18 Trainingseinheit gewährt wurden.

3.5 Statistische Methodik

Zur Datenanalyse und Illustration der Grafen und Grafiken wurden SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) und das R-Programm verwendet (R-pRC, 2023). Die Ausgangscharakteristika wurden durch deskriptive Statistiken dargelegt. Infolge des geringen Stichprobenumfangs und einiger Extremwerte wurden nichtparametrische Tests angewandt. Die Unterschiede zwischen HIIT und MCT zu Beginn (t_0) und nach 18 Trainingseinheiten (t_1) wurden mittels McNemar-Symmetrietest (nominale Skala) und Wilcoxon-Test (kontinuierliche Skala) bewertet. Der exakte Fisher-Test und der Mann-Whitney-U-Test/Wilcoxon Rangsummen-Test wurden zur Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen verwendet. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

Tabelle 1. Basismerkmale der MCT- und HIIT-Trainingsgruppe

	MCT (n = 10)	HIIT (n = 10)	p-Wert
Anamnese/medizinische Vorgeschichte			
Alter [Jahre]	53,9 ± 9,8	55,2 ± 11,3	p = 0,682
BMI [kg/m ²]	26,4 ± 4,6	29,4 ± 4,7	p = 0,925
Frauen [%]	20,0 % (2/10)	30 % (3/10)	p = 0,599
Diabetes [%]	20 % (2/10)	20 % (2/10)	p = 0,226
Hypertension [%]	60 % (6/10)	60 % (6/10)	p > 0,999
VHF [%]	50 % (5/10)	60 % (6/10)	p > 0,999
Raucher [%]	30 % (3/10)	40 % (4/10)	p > 0,999
KHK [%]	70 % (7/10)	40 % (4/10)	p = 0,846
MRA [%]	100 % (10/10)	100 % (10/10)	p > 0,999
ACE-I/ARB [%]	0 % (0/10)	10 % (1/10)	p > 0,999

ARNI [%]	90 % (9/10)	60 % (6/10)	p = 0,3034
BB [%]	100 % (10/10)	100 % (10/10)	p > 0,999
SGLT-2-I [%]	20 % (2/10)	60 % (6/10)	p = 0,170
Schleifendiuretika [%]	50 % (5/10)	40 % (4/10)	p > 0,999

Tabelle 1. Basismerkmale der moderat-kontinuierlichen (MCT) und hochintensiven Intervalltrainingsgruppe (HIIT). ACE-I: Angiotensin-konvertierende Enzym-Inhibitoren; ARB: Angiotensin II-Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Neprilysin-Inhibitor; BB: Beta-Blocker; BMI: Body-Mass-Index; KHK: Koronare Herzkrankheit; MRA: Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten; SGLT-2-I: Natrium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitoren; VHF: Vorhofflimmern. Die Mittelwerte werden mit Standardabweichungen dargestellt.

Tabelle 2. Technische Daten des LVAD bei t_0 und t_1

	t_0 (n = 10)	t_1 (n = 10)	p-Wert
HeartMate3™(Abbott) (n = 14)			
Umdrehungen [/min]	5324,6 ± 222,7	5350,5 ± 200,1	p = 0,749
Fluss [l]	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,4	p = 0,876
Leistung [W]	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,4	p = 0,840
Pulsindex	4,4 ± 1,6	4,2 ± 1,2	p = 0,724
Medtronic HVAD™ System (n = 6)			
Umdrehungen [/min]	2623,3 ± 326,3	2623,3 ± 326,3	p = 1,000
Fluss [l]	4,2 ± 1,0	4,2 ± 1,1	p = 0,978
Leistung [W]	3,9 ± 1,2	3,9 ± 1,1	p = 0,904
Pulsindex	3,4 ± 1,3	3,0 ± 1,1	p = 0,585

Tabelle 2. Technische Daten der linksventrikulären Unterstützungssysteme (left ventricular assist device, LVAD) bei Studienbeginn (t_0) und nach 18 Trainingseinheiten (t_1). Abgebildet sind Mittelwert und Standardabweichungen.

Tabelle 3. Labor- und echokardiographische Parameter bei MCT und HIIT zwischen t_0 und t_1

	MCT t_0 (n = 10)	MCT t_1 (n = 10)	p-Wert	HIIT t_0 (n = 10)	HIIT t_1 (n = 10)	p-Wert
Laborparameter						
NTproBNP [pg/ml]	1592,3 ± 1207,5	1424,8 ± 892,4	p = 0,131	1753,9 ± 2476,1	2058,3 ± 3207,4	p = 0,652
Hämoglobin [g/dl]	11,3 ± 2,2	11,6 ± 2,3	p = 1,000	13,7 ± 2,2	13,8 ± 1,9	p = 0,977
Thrombozyten [/nl]	278,2 ± 74,3	262,2 ± 54,7	p = 0,389	242,7 ± 91,4	238,5 ± 72,9	p = 1,000
GFR [ml/min]	56,6 ± 16,8	58,9 ± 10,2	p = 0,869	57,1 ± 16,7	56,0 ± 12,2	p = 0,758
LDH [U/l]	228,9 ± 98,6	339,4 ± 247,1	p = 0,275	282,4 ± 69,0	282,0 ± 73,6	p = 0,625
CRP [mg/dl]	1,2 ± 1,2	0,8 ± 0,8	p = 0,063	0,7 ± 0,9	1,1 ± 2,4	p = 0,625
Echokardiographische Parameter						
LVEF [%]	15,6 ± 5,5	16,7 ± 4,8	p = 0,100	21,5 ± 7,7	22,3 ± 8,7	p = 0,254
LVEDD [mm]	58,9 ± 11,1	59,4 ± 10,8	p = 0,398	54,3 ± 11,4	53,7 ± 11,5	p = 0,240
LAVI [ml/m ²]	43,0 ± 22,8	43,3 ± 21,6	p = 0,123	48,7 ± 47,4	49,0 ± 47,3	p = 0,289
LVMI [g/m ²]	125,1 ± 36,3	123,5 ± 35,7	p = 0,262	114,6 ± 31,9	114,1 ± 30,8	p = 0,234
RV basal [mm]	47,3 ± 5,9	46,1 ± 5,8	p = 0,008*	41,1 ± 8,6	40,9 ± 8,0	p = 0,766
RV mitventrikulär [mm]	36,6 ± 6,0	36,2 ± 5,7	p = 0,516	31,7 ± 5,6	32,1 ± 5,5	p = 0,354
TAPSE [mm]	12,3 ± 2,5	12,2 ± 2,3	p = 1,000	12,1 ± 2,2	12,3 ± 1,9	p = 0,754
AV-Öffnung [%]	70 % (7/10)	70 % (7/10)	p > 0,999	90 % (9/10)	90 % (9/10)	p > 0,999
Klappeninsuffizienz ≥ Grad 2 [%]	10 % (1/10)	20 % (2/10)	p > 0,999	0 % (0/10)	0 % (0/10)	p > 0,999

Tabelle 3. Labor- und echokardiographische Parameter bei moderat-kontinuierlichem (MCT) und hochintensivem Intervalltraining (HIIT) zu Beginn (t_0) und nach 18 Trainingseinheiten (t_1). NTproBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; LDH: Laktatdehydrogenase; CRP: C-reaktives Protein; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs; LVMI: Linksventrikulärer Massenindex; RV basal: Basaler Durchmesser des rechten Ventrikels; RV mitventrikulär: Durchmesser des rechten Ventrikels in Höhe des mittleren Ventrikels; TAPSE: Systolische Auslenkung der Trikuspidalklappenebene; AV-Öffnung: Öffnung der Aortenklappe bei jedem Herzschlag. Die Mittelwerte werden mit Standardabweichungen dargestellt. Die Signifikanz ist mit einem Sternchen bei $\alpha < 0,05$ gekennzeichnet.

Tabelle 4. Parameter des kardiopulmonalen Belastungstests bei MCT und HIIT zwischen t_0 und t_1

CPET Parameter	MCT t_0 (n = 10)	MCT t_1 (n = 10)	p-Wert	HIIT t_0 (n = 10)	HIIT t_1 (n = 10)	p-Wert
HR _{ruhe} [min ⁻¹]	92,8 ± 16,6	88,3 ± 16,2	p = 0,152	78,2 ± 10,7	69,5 ± 15,4	p = 0,143
HR _{max} [min ⁻¹]	116,2 ± 18,0	120,7 ± 23,5	p = 0,922	109,1 ± 29,6	116,6 ± 37,5	p = 0,211
VE/VCO ₂	40,6 ± 10,0	34,9 ± 9,1	p = 0,139	36,0 ± 6,7	34,5 ± 6,1	p = 0,432
O ₂ -Puls _{ruhe} [ml/Herzschlag/kg*100]	6,1 ± 1,7	6,5 ± 1,8	p = 0,678	6,3 ± 2,2	6,8 ± 2,1	p = 0,375
O ₂ -Puls _{t25} [ml/Herzschlag /kg*100]	6,8 ± 1,9	7,8 ± 2,2	p = 0,193	9,0 ± 2,3	10,1 ± 2,7	p = 0,432
O ₂ -Puls _{t50} [ml/Herzschlag /kg*100]	10,4 ± 4,4	10,2 ± 2,8	p = 1,000	11,3 ± 2,3	12,3 ± 3,4	p = 0,492
O ₂ -Puls _{t75} [ml/Herzschlag /kg*100]	10,9 ± 3,7	11,0 ± 2,6	p = 0,922	11,9 ± 2,9	13,2 ± 2,5	p = 0,322
O ₂ -Puls _{peak} [ml/Herzschlag /kg*100]	10,2 ± 2,5	11,0 ± 2,2	p = 0,557	12,0 ± 3,2	13,6 ± 3,4	p = 1,000
ΔO ₂ -Puls [ml/Herzschlag /kg*100]	4,1 ± 2,5	4,5 ± 2,0	p = 0,846	5,6 ± 2,7	6,7 ± 4,1	p = 0,922
Plateau des O ₂ -Pulses	80 % (8/10)	60 % (6/10)	p = 0,480	60 % (6/10)	80 % (8/10)	p = 0,617
EqO ₂ bei VT1	29,4 ± 8,0	28,3 ± 8,4	p = 0,541	25,4 ± 3,1	25,1 ± 3,5	p = 0,711
OUES	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	p = 0,232	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	p = 0,151
EOV	60 % (6/10)	40 % (4/10)	p = 0,617	50 % (5/10)	20 % (2/10)	p = 0,248
BR FEV ₁ [%]	36,9 ± 16,9	28,9 ± 23,8	p = 0,432	42,2 ± 16,6	34,4 ± 18,1	p = 0,172

ΔPETCO_2 >3mmHg	60 % (6/10)	90 % (9/10)	p = 0,371	70 % (7/10)	70 % (7/10)	p > 0,999
----------------------------------	-------------	-------------	-----------	-------------	-------------	-----------

Tabelle 4. Parameter des kardiopulmonalen Belastungstests bei moderat-kontinuierlichem (MCT) und hochintensivem Intervalltraining (HIIT) zu Beginn (t_0) und nach 18 Trainingseinheiten (t_1).

CPET: Kardiopulmonale Belastungstests; HR_{ruhe} : Herzfrequenz vor dem Belastungstest; HR_{max} : Maximale Herzfrequenz während der Belastung; VE/VCO_2 : Steigung der ventilatorischen Effizienz; $\text{O}_2\text{-Puls}_{\text{ruhe}}$: O_2 -Puls vor dem Belastungstest; $\text{O}_2\text{-Puls}_{t25}$: O_2 -Puls bei 25 % der Belastungsdauer; $\text{O}_2\text{-Puls}_{t50}$: O_2 -Puls bei 50 % der Belastungsdauer; $\text{O}_2\text{-Puls}_{t75}$: O_2 -Puls bei 75 % der Belastungsdauer; $\text{O}_2\text{-Puls}_{\text{peak}}$: O_2 -Puls bei Spitzenbelastung bezogen auf das Körpergewicht; $\Delta\text{O}_2\text{-Puls}$: Differenz zwischen Ruhe- und Spitzen- O_2 -Puls; Plateau des O_2 -Pulses: Ein Plateau des O_2 -Pulses wurde als fehlender Anstieg von einem Zeitpunkt zum anderen definiert; EqO_2 bei VT1 : Sauerstoffäquivalent an der ersten ventilatorischen Schwelle; OUES: Effizienzschleife der Sauerstoffaufnahme; BR FEV1: Atemreserve bei Spitzenbelastung, bezogen auf das forcierte expiratorische Ruhevolumen bei einer Sekunde; EOV: Belastungsinduzierte oszillierende Ventilation, das Vorhandensein von EOV ist definiert als oszillierende Ventilation > 60 % der Belastungszeit über mindestens 15 % der Ruheamplitude; $\Delta\text{PETCO}_2 > 3 \text{ mmHg}$: Anstieg des endtidalen CO_2 zwischen Ruhe und Spitzenbelastung. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichungen. Die Signifikanz wird mit einem Sternchen bei $\alpha < .05$ gekennzeichnet.

Tabelle 5. Interquartilsbereiche der Ergebnisvariablen pro Trainingsgruppe.

Ergebnisvariablen	Min	Q ₂₅	Q ₅₀	Q ₇₅	Max
$\dot{V}O_{2peak}$ [ml/kg/min]					
t ₀ - MCT	7,1	9,7	11,2	13,2	17,3
t ₀ - HIIT	4,3	10,1	13,5	14,8	20,5
t ₁ - MCT	8,7	10,2	13,3	14,6	19,2
t ₁ - HIIT	10,0	10,7	14,2	18,6	21,4
Δ MCT	-4,0	-0,4	1,0	2,6	7,1
Δ HIIT (p = 0.853)	-0,7	0,0	0,9	1,5	6,5
% der $\dot{V}O_{2peak}$ bei VT1					
t ₀ - MCT	24,0	24,8	31,0	38,5	49,0
t ₀ - HIIT	20,0	27,5	34,5	38,8	49,0
t ₁ - MCT	18,0	25,8	35,5	37,5	49,0
t ₁ - HIIT	27,0	35,8	38,0	39,8	46,0
Δ MCT	-6,0	-2,0	-0,5	4,0	8,0
Δ HIIT (p = 0.211)	-3,0	0,3	2,5	5,8	13,0
P _{max} [W]					
t ₀ - MCT	33,0	54,5	99,0	103,8	126,0
t ₀ - HIIT	52,0	65,0	92,5	117,0	161,0
t ₁ - MCT	33,0	54,5	99,0	103,8	126,0
t ₁ - HIIT	52,0	65,0	92,5	117,0	161,0
Δ MCT	0,0	3,3	12,0	21,5	45,0
Δ HIIT (p = 0.211)	0,0	2,5	5,0	8,5	20,0
KCCQ-12 [pkt]					
t ₀ - MCT	18,8	32,6	56,2	73,3	97,2
t ₀ - HIIT	22,9	46,4	56,5	72,5	89,06
t ₁ - MCT	35,4	54,6	66,1	78,9	94,8
t ₁ - HIIT	24,0	61,3	69,3	77,5	98,4
Δ MCT	-3,5	3,5	6,0	16,5	51,6
Δ HIIT (p = 0.912)	-13,0	2,6	10,9	17,6	26,0
6MWD [m]					

t ₀ - MCT	121,0	285,2	353,0	406,2	480,0
t ₀ - HIIT	208,0	323,2	368,0	439,2	574,0
t ₁ - MCT	234,0	322,2	455,0	485,5	497,0
t ₁ - HIIT	230,0	353,5	411,0	468,8	616,0
ΔMCT	7,0	30,0	56,5	106,2	122,0
ΔHIIT (p = 0.143)	-28,0	4,3	18,0	59,3	133,0

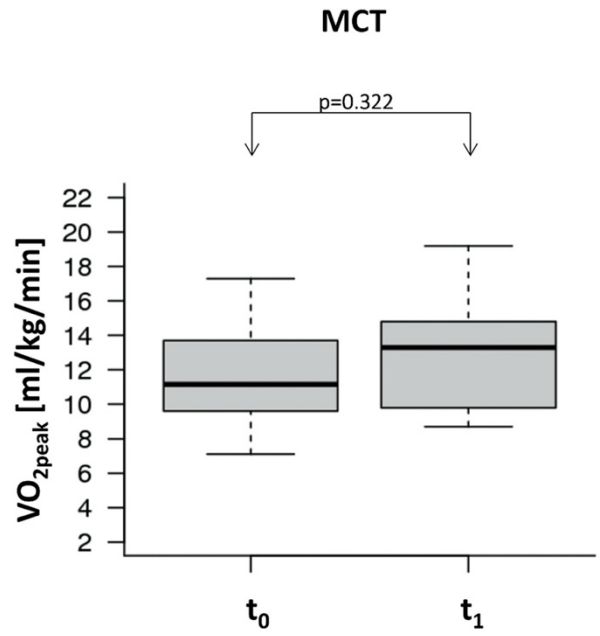
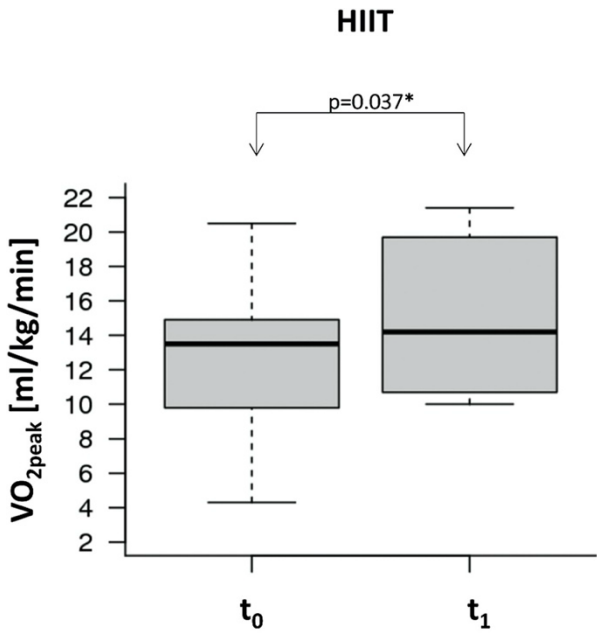
Tabelle 5. Interquartilsbereiche der Ergebnisvariablen in der Gruppe des moderat-kontinuierlichen (MCT) und hochintensiven Intervalltrainings (HIIT). Δ: gepaarte Differenz t₁ – t₀ (t₀: Ausgangswert, t₁: nach 18 Trainingseinheiten). Die p-Werte zum Vergleich der Unterschiede zwischen HIIT und MCT sind in Klammern angegeben. $\dot{V}O_{2peak}$ [ml/kg/min]: Sauerstoffverbrauch bei Spitzenbelastung; % der $\dot{V}O_{2peak}$ bei VT1: Prozentualer Anteil des Spitzen-Sauerstoffverbrauchs an der ersten ventilatorischen Schwelle; P_{max} [W]: maximale Leistung; KCCQ-12: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire mit 12 Fragen; 6MWD: Sechs-Minuten-Gehstrecke [m].

4.1 Ausgangsmerkmale

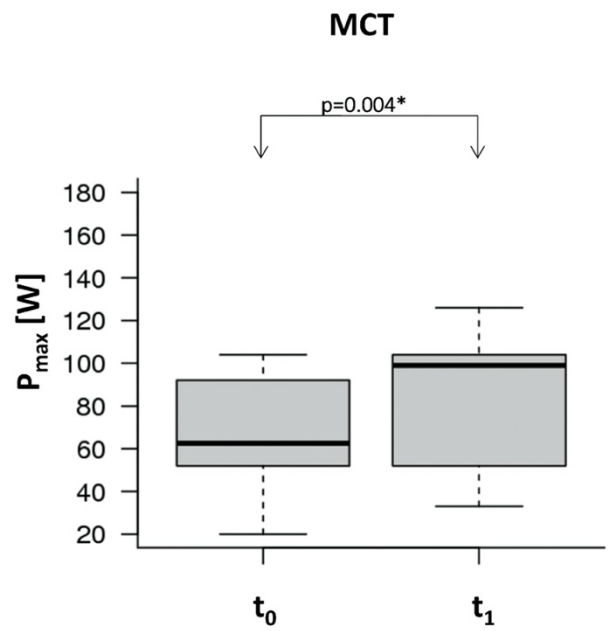
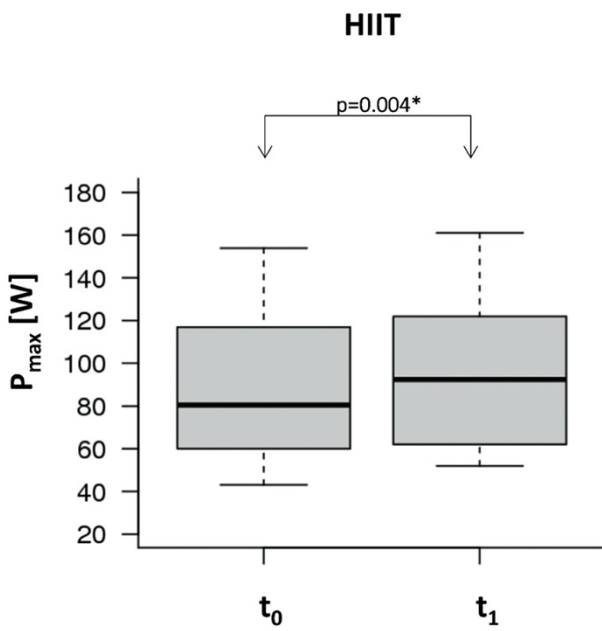
43 Patienten mit LVAD-Unterstützung wurden gescreent, 34 erfüllten die Einschlusskriterien und 24 begannen die Studie. Ein Patient musste aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz, die eine Krankenhauseinweisung erforderlich machte, aus der Studie genommen werden; zwei Patienten brachen ihre Teilnahme an den Trainingseinheiten wegen Zeitproblemen ab. Ein Patient beendete die Teilnahme nach einer Woche aufgrund fehlender Motivation. Die Ausgangscharakteristika der MCT- und HIIT-Patienten unterschieden sich nicht, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist. Die meisten Patienten (n = 14) hatten ein Heartmate3™ (Abbott), während sechs Patienten ein Medtronic HVAD™-System trugen. Zwischen t₀ und t₁ wurden bei den HVAD- und Heartmate-Patienten keine Unterschiede in den LVAD-Spezifikationen festgestellt (Tabelle 2). 80 % (18/20) der Patienten waren in den vorangegangenen zwölf Monaten aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert worden.

4.2 Primärer Outcome

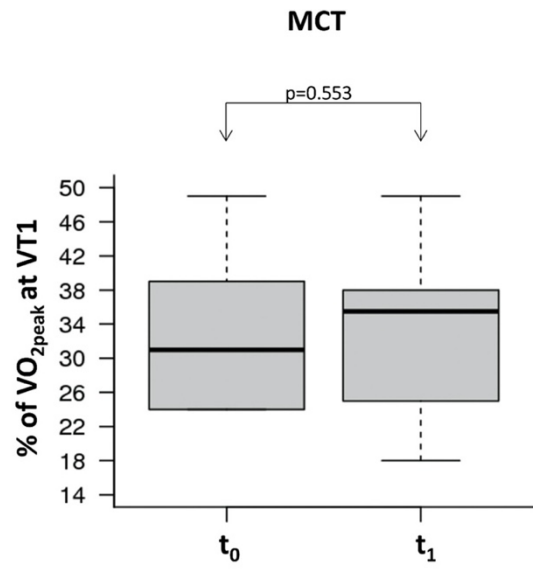
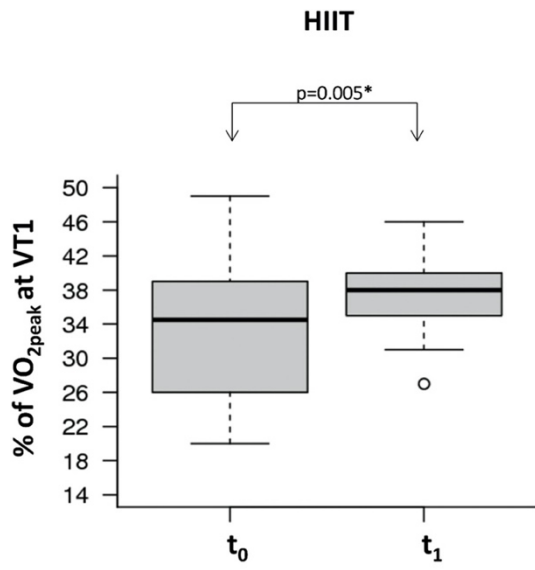
Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der $\dot{V}O_{2peak}$ bei HIIT (von $13,0 \pm 4,6$ ml/kg/min auf $14,6 \pm 4,3$ ml/kg/min, $p = 0,037$) und ein nicht signifikanter Anstieg bei MCT (von $11,8 \pm 3,3$ ml/kg/min auf $13,1 \pm 3,3$ ml/kg/min, $p = 0,322$) von t_0 zu t_1 (Abbildung 7A), ohne Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,853$, Tabelle 4). Auch die maximale Leistung (P_{max}) verbesserte sich in beiden Gruppen (MCT: $67,8 \pm 25,3$ W auf $83,3 \pm 30,9$ W, $p = 0,004$; HIIT: $88,4 \pm 34,7$ W auf $95,6 \pm 36,9$ W, $p = 0,004$, Abbildung 7B), ohne dass ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand ($p = 0,211$, Tabelle 4). Der prozentuale Anteil der $\dot{V}O_{2peak}$ bei VT1, als Surrogat für die aerobe Kapazität, stieg sowohl bei MCT (von $32,5 \pm 8,4$ % auf $33,3 \pm 10,3$ %, $p = 0,553$) als auch bei HIIT (von $33,6 \pm 8,8$ % auf $37,3 \pm 5,3$ %, $p = 0,055$) zwischen t_0 und t_1 (Abbildung 7C), ohne Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,211$, Tabelle 4). Die 6MWD verbesserte sich ebenfalls in beiden Gruppen (MCT: $335,5 \pm 105,9$ m auf $400,5 \pm 103,7$ m, $p = 0,002$ vs. HIIT: von $387,0 \pm 115,8$ m auf $420,6 \pm 113,8$ m, $p = 0,049$, Abbildung 7D) nach 18 Trainingseinheiten, ohne Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,143$, Tabelle 4). Sowohl MCT (von $55,6 \pm 28,1$ Pkt. auf $67,4 \pm 19,0$ Pkt., $p = 0,014$) als auch HIIT (von $58,1 \pm 19,4$ Pkt. auf $67,3 \pm 22,0$ Pkt., $p = 0,064$) zeigten einen Anstieg des KCCQ-12-Scores von t_0 zu t_1 (Abbildung 7E), ohne dass ein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde ($p = 0,912$, Tabelle 4).



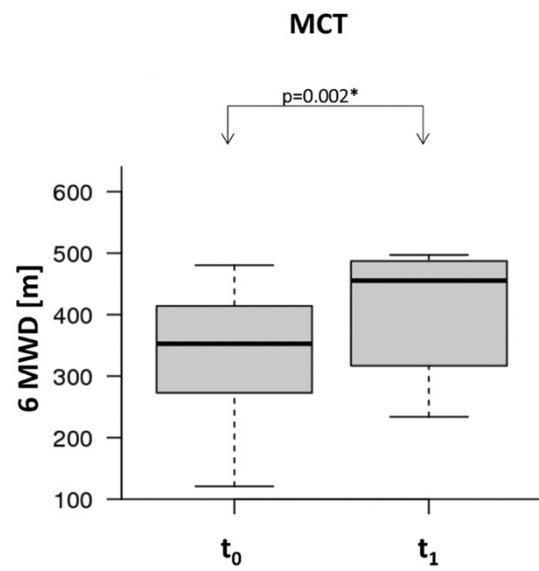
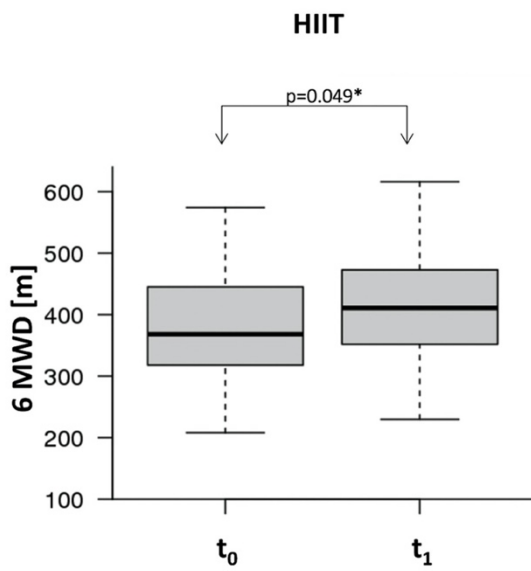
A



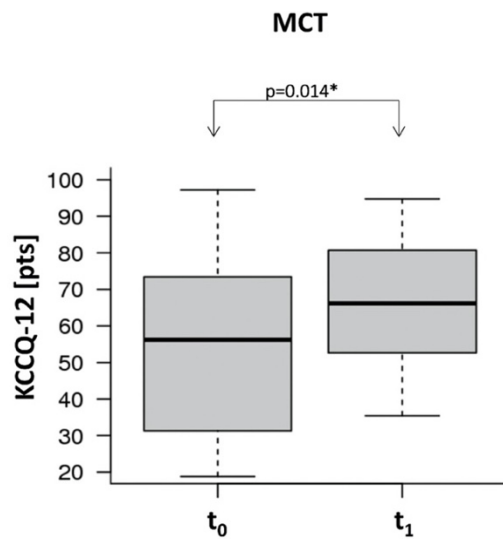
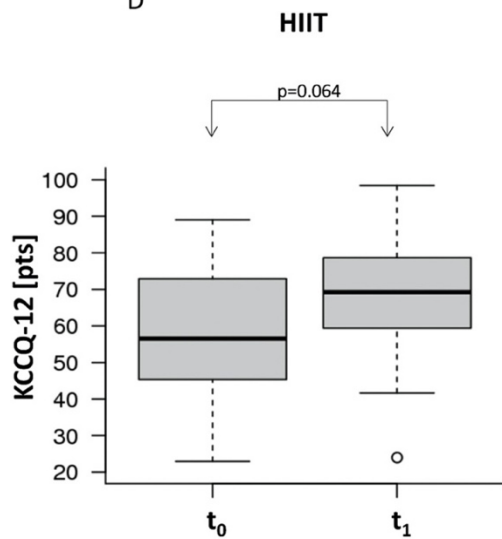
B



C



D



E

Abbildung 7: Vergleich von moderatem Ausdauertraining (MCT) und hochintensivem Intervalltraining (HIIT) bei Studienbeginn (t_0) und nach 18 Trainingseinheiten (t_1). A: $\dot{V}O_2\text{peak}$, maximale Sauerstoffaufnahme. B: P_{max} , maximale Leistung. C: % of $\dot{V}O_2\text{peak}$ at VT1, Prozentsatz der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung ($\dot{V}O_2\text{peak}$) an der ersten ventilatorischen Schwelle (VT1). D: 6 MWD, 6-Minuten-Gehstrecke. E: KCCQ-12, 12-teiliger Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Die Signifikanz wird durch ein Sternchen dargestellt.

4.3 Sekundärer Outcome

4.3.1 Labor- und echokardiografische Ergebnisse

Es konnten keine Unterschiede zwischen den Laborparametern und den echokardiografischen Parametern zwischen t_0 und t_1 in den beiden Gruppen festgestellt werden (Tabelle 3). Allerdings waren die Ausgangswerte für NTproBNP und LVEF bei HIIT höher als beim MCT, während LVEDD und LVMI bei MCT höher waren. Obwohl der RV-Durchmesser bei MCT größer war, unterschied sich die rechtsventrikuläre Funktion, ausgedrückt durch den Surrogatmarker TAPSE, nicht zwischen den Gruppen (Tabelle 3). Eine statistische Signifikanz der Abnahme des basalen RV-Durchmessers zwischen t_0 und t_1 bei MCT wurde nicht als klinisch relevant angesehen ($47,3 \pm 5,9$ mm vs. $46,1 \pm 5,8$ mm, $p = 0,008$, Tabelle 3). Außerdem waren die Aortenklappenöffnungen/Schlag (jeweils 70 %) und die klinisch relevanten Klappeninsuffizienzen (10 – 20 % beim MCT, 0 % beim HIIT) zwischen den Gruppen vergleichbar (Tabelle 3).

4.3.2 Ergebnisse des kardiopulmonalen Belastungstests

Ruhe- und Maximalherzfrequenz unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen bei t_0 ($p = 0,209$ und $p = 0,152$) und t_1 ($p = 0,880$ und $p = 0,182$). Auch innerhalb der Gruppen gab es keine Unterschiede zwischen t_0 und t_1 (Tabelle 4). Ohne Änderung der Medikation, insbesondere der BB-Anwendung, zeigte sich in der HIIT-Gruppe von t_0 bis t_1 ein etwas höherer Bereich der Herzfrequenz (ΔHR : Differenz zwischen der Ruhe- und Spitzenherzfrequenz) als in der MCT-Gruppe (ΔHR : $8,7 \pm 17,5/\text{min}$ vs. $4,5 \pm 24,5/\text{min}$; $p = 0,090$). Der O_2 -Puls stieg in beiden Gruppen an, wobei der Anstieg in der HIIT-Gruppe numerisch höher war ($1,1 \pm 4,7$ ml/Schlag/kg*100 vs. $0,4 \pm 2,8$ ml/Schlag/kg*100, $p = 0,066$). Die Plateau-Bildung des O_2 -Pulses unterschied sich nicht

zwischen HIIT ($p = 0,617$) und MCT ($p = 0,480$). Für den O_2 -Puls zu verschiedenen Zeitpunkten und den Anstieg des $PETCO_2$, dem endtidalen Partialdruck für Kohlenstoffdioxid, wurden bei HIIT und MCT keine Unterschiede festgestellt (Tabelle 4). Ein fehlender Anstieg des $PETCO_2$ deutet auf eine alveoläre Minderperfusion hin, ein fehlender Anstieg von 3 mmHg wird als relevant angesehen (Guazzi et al., 2017).

VE/VCO_2 ($\Delta: 1,5 \pm 3,2$ vs. $5,8 \pm 11,8$, $p < 0,001$), OUES ($\Delta: 0,1 \pm 0,2$ vs. $0,2 \pm 0,3$, $p = 0,219$) und EqO_2 bei VT1 ($\Delta: 0,3 \pm 2,6$ vs. $1,0 \pm 4,2$, $p = 0,153$) sanken bei HIIT weniger stark als bei MCT. Die EOv nahm sowohl in der HIIT-Gruppe als auch in der MCT-Gruppe von t_0 bis t_1 tendenziell ab (50 bis 20 %, $p = 0,248$ und 60 bis 40 %, $p = 0,617$).

4.4 Unerwünschte Ereignisse

Während der gesamten Studie traten keine unerwünschten Ereignisse auf. Drei Monate nach Abschluss der Studie starb ein LVAD-Patient an einer intrazerebralen Blutung aufgrund eines massiv erhöhten INR-Wertes, der höchstwahrscheinlich nicht mit dem Trainingsprogramm in Verbindung zu bringen ist.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die objektiven und subjektiven körperlichen Auswirkungen eines sechswöchigen hochintensiven Intervalltrainings mit jenen eines moderat-kontinuierlichen Trainings bei LVAD-Patienten verglichen. Von den insgesamt 20 LVAD-Patienten wurden jeweils zehn der HIIT- und der MCT-Gruppe randomisiert zugeteilt. Bei beiden Trainingsformen zeigte sich ein Anstieg der $\dot{V}O_{2peak}$, maximalen Leistung, aeroben Kapazität, des KCCQ-12-Scores sowie eine Verbesserung des 6MWD. Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar, unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

5.1 Diskussion der Methoden

Das Training wurde in der klinikinternen Physiotherapieabteilung durchgeführt, sodass die Patienten mit der Umgebung und den Mitarbeitern vertraut waren. Das Training fand stets unter der Supervision eines qualifizierten Therapeuten statt. Dies kann zu einer höheren Akzeptanz und einem höheren Durchhaltevermögen seitens der Patienten sowie der niedrigen Komplikationsrate geführt haben. Für diese Studie konnten Patienten aus verschiedenen Altersgruppen rekrutiert und so eine breitere Probandenpopulation generiert werden. Die unterschiedlichen Genesen der einzelnen Herzerkrankungen waren ebenso ein Kriterium, führten aber auch zu unterschiedlichen Ausgangsleistungen der Probanden.

Obwohl den Patienten geraten wurde, kein zusätzliches Bewegungstraining zu Hause zu absolvieren, lässt sich dies nicht völlig ausschließen.

Die Studie war monozentrisch angelegt, sodass nur eine begrenzte Anzahl von Patienten einbezogen wurde und die Studie mangels weiterer Teilnehmer eingestellt werden musste. Demzufolge liegt die Frauenquote lediglich bei 25 %, wodurch das weibliche Geschlecht in dieser Studie nicht adäquat repräsentiert ist. Eine statistisch ausreichende Power zur Differenzierung zwischen den Gruppen wurde nicht erreicht und muss multizentrisch reproduziert werden.

Die Trainingstage wurden in Absprache mit der physiotherapeutischen Abteilung und entsprechend derer Kapazitäten auf die Wochentage Montag, Dienstag und Donnerstag festgelegt. Aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen den ersten beiden Tagen könnte die

Erholungszeit zu kurz sein, insbesondere für Patienten mit stark eingeschränkter Herz-Kreislauf-Aktivität (Stanley et al., 2013).

Da die optimale Gestaltung eines hochintensiven Intervalltrainings bei herzinsuffizienten Patienten bisher nicht genau definiert ist und vorherige Studien hauptsächlich mit Anpassungen des „Norwegischen Modells“ durchgeführt wurden, wird ein neues Stufenmodell mit kürzeren Belastungsphasen vorgestellt (Ellingsen et al., 2017; Moreno-Suarez et al., 2020; Wisloff et al., 2007). Dadurch soll das Risiko einer frühen Laktatakkumulation in der peripheren Muskulatur verringert werden (Tschakert and Hofmann, 2013).

Das „Norwegische Modell“ schreibt für HFrEF-Patienten ohne LVAD ein MCT bei 70 % und ein aerobes Intervalltraining bei 95 % der maximalen Herzfrequenz in einem 4x4-Minuten-Intervall vor (Wisloff et al., 2007). Im Gegensatz zu dem in Europa weit verbreiteten Fahrradtraining wurde das „Norwegische Modell“ auf einem Laufband durchgeführt (Wisloff et al., 2007). Da die Arbeitsmuskulatur auf dem Laufband stärker beansprucht wird als auf dem Ergometer, lässt dies auf andere Herzfrequenzprofile und metabolische Reaktionen im Vergleich zur vorliegenden Studie schließen.

In einer vorangegangenen randomisierten Studie mit HFrEF-Patienten ohne LVAD, in der das „Norwegische Modell“ genutzt wurde, gelang es 51 % der Probanden nicht, den vorgeschriebenen Bereich der Herzfrequenz (90 – 95 % der maximalen Herzfrequenz) einzuhalten (Ellingsen et al., 2017). Dies könnte vor allem daran liegen, dass diese Patienten im Rahmen ihrer Erkrankung einen Betablocker einnehmen, der eine Reduktion der chronotropen Kompetenz verursacht (Fresiello et al., 2020; Gross et al., 2020). Außerdem hat sich gezeigt, dass die Herzfrequenz-Leistungskurve (heart rate performance curve [HRPC]) beim Fahrradtraining nicht einheitlich ist und deutlich von einer linearen Kurve abweichen kann, insbesondere bei Patienten mit Betablockern (Hofmann et al., 2005). Zu demselben Ergebnis gelangte eine kürzlich veröffentlichte Studie zu HIIT bei LVAD-Patienten, bei der HIIT-Einheiten von 30 Sekunden durchgeführt wurden (Alvarez Villela et al., 2021). Daher scheint es sinnvoller zu sein, das Training auf der Grundlage der $\dot{V}O_{2peak}$ und nicht anhand der maximalen Herzfrequenz zu planen.

In der ersten vergleichenden Studie von MCT und HIIT bei LVAD-Patienten wurde ein hochintensives Protokoll bei 80 – 90 % der $\dot{V}O_2$ -Reserve für vier Minuten im Wechsel

mit drei Minuten bei 50 – 60 % der $\dot{V}O_{2peak}$ verwendet (Moreno-Suarez et al., 2020). Auch wenn in dieser Studie die Laktatwerte nicht gemessen wurden, so ist zu vermuten, dass eine vierminütige HIIT-Episode bei einem Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und eingeschränkter Laktat-Clearance-Kapazität zu einer erheblichen peripheren Laktatakkumulation führt (Wonisch et al., 2017). Die dreiminütige Erholungsphase ist möglicherweise zu kurz, damit sich der Muskel und das kardiovaskuläre System erholen können.

Daher wurde beschlossen, den Intensitätsbereich des HIIT im Vergleich zu früheren Studien zu reduzieren und kürzere Einheiten mit einer geringeren Belastungsdichte durchzuführen (Ellingsen et al., 2017; Moreno-Suarez et al., 2020; Wisloff et al., 2007). Dadurch sollte eine mögliche Laktatüberlastung vermieden werden. Ein signifikanter Nutzen der modifizierten HIIT konnte nachgewiesen werden, und zwar in einem kürzeren Zeitraum von sechs Wochen im Vergleich zu zwölf Wochen (Ellingsen et al., 2017; Moreno-Suarez et al., 2020; Wisloff et al., 2007).

Nach Ansicht der Autoren dient insbesondere das Stufenmodell zur Erhöhung der Trainingsdichte (Abbildung 5), um oft untrainierte LVAD-Patienten an die Arbeitsbelastung zu gewöhnen und langfristige sportliche Aktivität zu gewährleisten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Es konnte nachgewiesen werden, dass sich, unabhängig von der Trainingsgruppe, sowohl objektive Parameter, wie die $\dot{V}O_{2peak}$, maximale Leistung (P_{max}), aerobe Kapazität ($\% \dot{V}O_{2peak}$ bei VT1) sowie die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests, verbesserten, als auch subjektive Parameter, wie der KCCQ-12-Wert. Zudem waren beide Methoden sicher und zeigten keine unerwünschten Ereignisse.

Die Trainingsdauer von sechs Wochen war für die Patienten zugänglicher als ein 12-Wochen-Programm. Möglicherweise haben sich dadurch aber auch die einzelnen Parameter in geringerem Maße verbessert, als dies über einen längeren Zeitraum möglich gewesen wäre (z. B. die ursprüngliche Definition einer signifikanten Verbesserung der $\dot{V}O_{2peak} > 2,5$ ml/kg/min, die in diesem kurzen Beobachtungsintervall nicht erreicht wurde).

Zwischen der MCT- und der HIIT-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kardiopulmonaler Belastungsvariablen und der echokardiografischen

Variablen festgestellt werden. Dies könnte jedoch auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen sein.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass mit beiden Trainingsmodalitäten Verbesserungen in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte erzielt werden können. Trotz unterschiedlicher Ausgangswerte in der MCT- und HIIT-Gruppe, was auf eine heterogene Studienpopulation hindeutet, war die Verbesserung in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 4). Dies erweitert das Spektrum der verfügbaren Übungsprotokolle bei LVAD-Patienten (Tabelle 4).

In dieser Studie führte HIIT nicht zu einer signifikanten Verbesserung der $\dot{V}O_{2peak}$ im Vergleich zu MCT. Die empfohlene klinisch relevante Steigerung von $> 2,5$ ml/kg/min der $\dot{V}O_{2peak}$ (Butler et al., 2020) ist bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz wahrscheinlich nicht realisierbar. Stattdessen kann eine Verbesserung von 1 ml/kg/min über einen kurzen sechswöchigen Trainingszeitraum als beachtlicher Erfolg gewertet werden.

Mit HIIT zeigte sich aber eine Verbesserung der $\% \dot{V}O_{2peak}$ an der VT1, was eine Verbesserung der submaximalen Kapazität aufgrund einer besseren mitochondrialen oxidativen Kapazität nahelegt.

Der VE/ VCO_2 -Slope nahm in beiden Gruppen ab, wobei der Rückgang in der MCT-Gruppe größer war als in der HIIT-Gruppe. Diese Verringerung könnte eine trainingsinduzierte linksventrikuläre Entlastung und eine Verringerung des pulmonal-arteriellen Drucks zur Folge haben, da die Atemreserve in beiden Gruppen nicht erschöpft war und eine pulmonale mechanische Einschränkung somit unwahrscheinlich macht (Arena et al., 2004; Grinstein et al., 2021). Die reduzierte EO_V in beiden Gruppen könnte diese Annahme ebenfalls stützen, weil sie auf einen reduzierten pulmonal-kapillären Wedge-Druck während des Trainings hinweist (Humbert et al., 2022; Rovai et al., 2019; Wernhart et al., 2023b). Dieses Untersuchungsergebnis muss in größeren Studien weiter untersucht werden.

Sowohl die EqO₂ an der VT1 als auch die OUES verbesserten sich in bei beiden Trainingsgruppen (Tabelle 4 und 5). Sämtliche dieser submaximalen, ermüdungsunabhängigen Marker sind für die Interpretation von CPET-Daten bei schwer beeinträchtigten Patienten von Nutzen (Baba et al., 1996; Laukkanen et al., 2021).

Es wurde über Begrenzungen bei der Erhöhung des LVAD-Pumpenflusses während des Trainings berichtet (Gross et al., 2019), jedoch verbesserte eine Erhöhung der Pumpengeschwindigkeit die Trainingskapazität bei LVAD-Patienten nicht signifikant (Schmidt et al., 2018a; Schmidt et al., 2018b). Daher könnte es sinnvoller sein, das Training auf die Verbesserung der submaximalen Kapazitäten zu konzentrieren, die aufgrund der krankheitsbedingten begrenzten Sauerstoffzufuhr zur peripheren Muskulatur und der verringerten Laktat-Clearance-Kapazität möglicherweise ein größeres Steigerungspotenzial besitzen (Fresciello et al., 2020).

Das Training führte sowohl in der HIIT- als auch in der MCT-Gruppe zu einem Anstieg des ΔO_2 -Pulses, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden konnte. Dies verdeutlicht die positive Auswirkung auf das Schlagvolumen und die periphere Sauerstoffextraktionskapazität. Somit könnten auch weitere CPET-Variablen, neben der maximalen Herzfrequenz und der $\dot{V}O_{2peak}$, etabliert werden, um die Trainingsvorgaben anzupassen, wie z. B. der ΔO_2 -Puls ($= \Delta \dot{V}O_2 / \Delta HR$). Der KCCQ-12-Score stieg sowohl in der HIIT-Gruppe als auch in der MCT-Gruppe signifikant um mehr als fünf Punkte an, was darauf hindeutet, dass beide Trainingsformen zu einer subjektiven Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit LVAD führen (Tabelle 4). Allerdings war kein Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen (Tabelle 4). Ursächlich könnte das kurze Zeitintervall von sechs Wochen sein, da davon ausgegangen werden kann, dass sportliche Betätigung in dieser Patientengruppe zunächst eine allgemeine Steigerung des subjektiven Empfindens auslöst. Die Tatsache, dass die Patienten in der MCT-Gruppe das Training in einer Übungsgruppe absolvierten und sich mit anderen Patienten über ihre Krankheit austauschen konnten, könnte ebenfalls zu einer Verbesserung des KCCQ-12-Scores im Vergleich zur HIIT-Gruppe geführt haben, in der die Patienten eher individuell trainierten.

5.3 Limitationen der Studie

1. Es wurde keine Kontrollgruppe ohne körperliche Betätigung einbezogen, weshalb die Ergebnisse nur hinsichtlich des Vergleichs von HIIT und MCT ausgewertet und interpretiert werden können.
2. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob die Verbesserungen der Leistung im Laufe der Zeit beibehalten wurden (fehlendes Langzeit-Follow-up).

3. Während der Trainingseinheiten konnten keine Daten zur systemischen und lokalen Laktatakkumulation erhoben werden.
4. Bei LVAD-Patienten ist die Messung standardisierter Parameter mittels transthorakaler Echokardiografie aufgrund der begrenzten Darstellungsqualität schwierig. Daher musste die EF durch monoplanare Messungen in der parasternalen Längsachse bestimmt werden.
5. Die Studie musste mangels weiterer Teilnehmer vorzeitig beendet werden.

5.4 Ausblick

Dass Sport nicht nur einen präventiven, sondern auch einen therapeutischen Nutzen hat, zeigt ein Blick in die aktuelle ESC-Leitlinie zur Herzinsuffizienz und zur Sportkardiologie (McDonagh et al., 2021; Pelliccia et al., 2021). Bisher ist nur das MCT als integratives Therapiekonzept enthalten. Mit dieser Studie kann jedoch ein weiterer wesentlicher Beitrag zur Etablierung von HIIT als alternatives Trainingskonzept geleistet werden. In Bezug auf Trainingsgestaltung und -durchführung zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass ein hochintensives Intervalltraining bei LVAD-Patienten durchführbar ist und die Sauerstoffaufnahme steigern kann. Das angewandte Stufenmodell ist sicher und einfach umzusetzen. Da es sich um eine monozentrische Studie handelte, konnte nur eine begrenzte Anzahl von Patienten eingeschlossen werden.

Kürzlich wurde die multizentrische Ex-VAD-Studie mit 54 Patienten veröffentlicht (Feuerstein et al., 2023). Sie untersuchte die Auswirkungen eines supervidierten Trainings über einen Zeitraum von 12 Wochen auf die Verbesserung der $\dot{V}O_{2peak}$. Obwohl die Verbesserung der $\dot{V}O_{2peak}$ um 0,6 ml/kg/min keine statistische Signifikanz aufwies (die Studie war gepowert für eine Differenz von 3 ml/kg/min), kann sie aufgrund der Schwere der Erkrankung dennoch als klinisch bedeutsame Verbesserung angesehen werden.

Im Vergleich zu unserer Studie trainierten die Teilnehmer der Studie kontinuierlich bei 80 – 100 % der Wattzahl an der anaeroben Schwelle, während unsere Teilnehmer hochintensive Intervalle von 30 – 90 Sekunden bei 80 – 100 % der $\dot{V}O_{2peak}$ mit entsprechender Erholungszeit absolvierten. Beide Studien verwendeten ein Stufenmodell zur schrittweisen Steigerung der Belastung über mehrere Wochen. Wir erhöhten die Zeitdauer des hochintensiven Intervalls und verringerten gleichzeitig die Erholungsphase

bei unveränderter Gesamtdauer. Im Vergleich dazu begannen die Teilnehmer der Ex-VAD-Studie mit einer Belastungsdauer von 20 Minuten und steigerten diese auf bis zu 60 Minuten. Ein deutlicher Unterschied besteht im Auftreten unerwünschter Ereignisse: In unserer Studie traten keine Ereignisse auf, während in der Ex-VAD-Studie unerwünschte Ereignisse bei 82,9 % der Teilnehmer in der Interventionsgruppe und bei 91,3 % in der Kontrollgruppe auftraten. Der Unterschied lässt sich möglicherweise auf unterschiedliche Belastungsniveaus in den Studien und die permanente Supervision des Trainings in unserer Studie zurückführen (Bobenko et al., 2019; Feuerstein et al., 2023). Der geeignetste Ansatz zur Definition einer adäquaten Trainingsdosierung zur Steigerung der Leistungsfähigkeit und Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen scheint eine Kombination aus genau definierter Trainingsdichte (Berücksichtigung von Intensität und Dauer des Trainings) und supportivem Krafttraining unter Berücksichtigung der verbrauchten METs (metabolisches Äquivalent) zu sein. Das MET wird definiert als der Ruhe-Sauerstoffverbrauch eines 40-jährigen Mannes mit einem Körpergewicht von 70 kg und beträgt 3,15 ml/kg KG/min.

Außerdem sollte geklärt werden, ob sehr kurze HIIT-Einheiten von 30 Sekunden, wie in der Studie von Alvarez Villela et al. (2021), oder der in der vorliegenden Studie genutzte schrittweise Anstieg auf 90 Sekunden eines intensiven Intervalls besser geeignet ist, um die Leistungsfähigkeit von LVAD-Patienten zu verbessern sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung Deutsch

Patienten mit stark fortgeschrittener Herzinsuffizienz, die auf ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) angewiesen sind, wird im Rahmen ihrer Therapie zu sportlicher Aktivität geraten. Jedoch ist die optimale Gestaltung eines hochintensiven Intervalltrainings bei herzinsuffizienten Patienten bisher nicht genau definiert worden. In früheren Studien hat sich ein hochintensives Intervalltraining (HIIT) mit Intervallzeiten von vier Minuten bei 80 – 90 % der maximalen Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2peak}$) bei dieser Patientengruppe als machbar und sicher erwiesen. Kürzere Intervallzeiten, die die anaerobe Belastung verringern, wurden im Vergleich zu einem moderat-kontinuierlichen Training (MCT) bisher nicht untersucht.

In dieser prospektiven, monozentrischen Studie absolvierten LVAD-Patienten auf der Grundlage ihrer Ergebnisse im kardiopulmonalen Belastungstest entweder ein 20-minütiges MCT (n = 10) bei 50 – 60 % der $\dot{V}O_{2peak}$ oder ein 20-minütiges HIIT (n = 10) mit kurzen Intervallen (≤ 90 Sekunden) bei 50 – 60 % und 80 – 90 % der $\dot{V}O_{2peak}$. Jede der 18 überwachten Trainingseinheiten (3x/Woche, t_0 bis t_1) beinhaltete ein anschließendes zehnminütiges Krafttraining.

Der primäre Endpunkt war der Anstieg der $\dot{V}O_{2peak}$ in beiden Gruppen von t_0 bis t_1 . Sekundäre Endpunkte waren Verbesserungen im zwölfteiligen Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, in der 6-Minuten-Gehstrecke und im prozentualen Anteil der $\dot{V}O_{2peak}$ an der ersten ventilatorischen Schwelle ($\% \dot{V}O_{2peak}$ bei VT1).

Die $\dot{V}O_{2peak}$ stieg bei HIIT signifikant an ($13,0 \pm 4,6$ ml/kg/min vs. $14,6 \pm 4,3$ ml/kg/min, $p = 0,037$), aber nicht bei MCT ($11,8 \pm 3,3$ ml/kg/min vs. $13,1 \pm 3,3$ ml/kg/min, $p = 0,322$). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,853$). Die sekundären Ergebnisse verbesserten sich von t_0 bis t_1 bei MCT und HIIT, wobei es auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab.

Mit dieser prospektiven Pilotstudie konnte nachgewiesen werden, dass kurze HIIT-Einheiten (≤ 90 Sekunden) sowohl praktikabel als auch sicher sind und die $\dot{V}O_{2peak}$ sowie funktionelle Parameter verbessern. Statistisch belastbare sowie prognostische Aussagen könnte die laufende gepowerte Ex-VAD-Studie liefern.

6.2 Zusammenfassung Englisch

Patients with advanced heart failure depending on a left ventricular assist device (LVAD) are recommended to exercise as part of their therapy. The optimal protocol for high-intensity interval training in heart failure patients has not been defined. In previous studies high-intensity interval training (HIIT) with bouts of 4 minutes at 80-90 % of the maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) has been shown to be feasible and safe in these patients. Shorter bouts of HIIT, which reduce the anaerobic load, have not been studied in comparison with moderate-continuous training (MCT).

We conducted a prospective, monocentric study in which LVAD patients completed either a 20-minute MCT (n=10) at 50-60 % of $\dot{V}O_{2peak}$ or a 20-minute HIIT (n=10) with short intervals (≤ 90 seconds) at 50-60 % and 80-90 % of $\dot{V}O_{2peak}$ based on their cardiopulmonary exercise performance. Each of the 18 supervised training sessions (3x/week, t₀ to t₁) included a following 10-min strengthening training session.

The primary outcome was the increase of $\dot{V}O_{2peak}$ in both groups from t₀ to t₁. Secondary outcomes were improvements in the 12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, 6-minute walk distance, and percentage of $\dot{V}O_{2peak}$ at the first ventilatory threshold ($\% \dot{V}O_{2peak}$ at VT₁).

The $\dot{V}O_{2peak}$ increased significantly with HIIT (13.0 ± 4.6 ml/kg/min vs. 14.6 ± 4.3 ml/kg/min, $p=0.037$), but not with MCT (11.8 ± 3.3 ml/kg/min vs. 13.1 ± 3.3 ml/kg/min, $p=0.322$). There were no differences between the groups ($p=0.853$). Secondary outcomes improved from t₀ to t₁ in MCT and HIIT, with no between group differences.

In this prospective pilot study we demonstrated that short bouts of HIIT (≤ 90 seconds) are both feasible and safe and improve $\dot{V}O_{2peak}$ as well as functional parameters. Whether HIIT is superior to MCT in LVAD and improves outcome could be answered by the larger, powered ongoing Ex-VAD study.

7 Literaturverzeichnis

1. Abbott. (2022). HEARTMATE 3™ LINKSHERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEM. Retrieved 19. Oktober, 2022, Online-Publikation; <https://www.cardiovascular.abbott/de/de/patients/living-with-your-device/heart-failure/lvad-therapy/heartmate-3/ht-tab/funktionsweise.html>
2. Alvarez Villela, M., Chinnadurai, T., Salkey, K., Furlani, A., Yanamandala, M., Vukelic, S., Sims, D.B., Shin, J.J., Saeed, O., Jorde, U.P., and Patel, S.R. (2021). Feasibility of high-intensity interval training in patients with left ventricular assist devices: a pilot study. *ESC Heart Fail* 8, 498-507.
3. Arena, R., Myers, J., Aslam, S.S., Varughese, E.B., and Peberdy, M.A. (2004). Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 147, 354-360.
4. Atakan, M.M., Li, Y., Kosar, S.N., Turnagol, H.H., and Yan, X. (2021). Evidence-Based Effects of High-Intensity Interval Training on Exercise Capacity and Health: A Review with Historical Perspective. *Int J Environ Res Public Health* 18.
5. Baba, R., Nagashima, M., Goto, M., Nagano, Y., Yokota, M., Tauchi, N., and Nishibata, K. (1996). Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol* 28, 1567-1572.
6. Beck, K.C., Randolph, L.N., Bailey, K.R., Wood, C.M., Snyder, E.M., and Johnson, B.D. (2006). Relationship between cardiac output and oxygen consumption during upright cycle exercise in healthy humans. *Journal of applied physiology* 101, 1474-1480.
7. Bobenko, A., Schoenrath, F., Knierim, J.H., Friede, T., Verheyen, N., Mehra, M.R., Haykowsky, M., Herrmann-Lingen, C., Duvinage, A., Pieske-Kraigher, E., Halle, M., Falk, V., Pieske, B., and Edelmann, F. (2019). Exercise training in patients with a left

ventricular assist device (Ex-VAD): rationale and design of a multicentre, prospective, assessor-blinded, randomized, controlled trial. *Eur J Heart Fail* 21, 1152-1159.

8. Bozkurt, B., Coats, A.J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S.D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M.H., Felker, G.M., Filippatos, G., Fonarow, G.C., Fiuzat, M., Gomez-Mesa, J.E., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., Jankowska, E.A., Khazanie, P., Kinugawa, K., Lam, C.S.P., Matsue, Y., Metra, M., Ohtani, T., Francesco Piepoli, M., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Sakata, Y., Seferović, P., Starling, R.C., Teerlink, J.R., Vardeny, O., Yamamoto, K., Yancy, C., Zhang, J., and Zieroth, S. (2021). 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. *J Card Fail*.

9. Butler, J., Khan, M.S., Mori, C., Filippatos, G.S., Ponikowski, P., Comin-Colet, J., Roubert, B., Spertus, J.A., and Anker, S.D. (2020). Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 22, 999-1005.

10. CIBIS-II (1999). The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 353, 9-13.

11. Connolly, S.J., Hallstrom, A.P., Cappato, R., Schron, E.B., Kuck, K.H., Zipes, D.P., Greene, H.L., Boczor, S., Domanski, M., Follmann, D., Gent, M., and Roberts, R.S. (2000). Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 21, 2071-2078.

12. CONSENSUS (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316, 1429-1435.

13. Corrà, U. (2016). Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Int J Cardiol* *206 Suppl*, S13-15.
14. Crespo-Leiro, M.G., Anker, S.D., Maggioni, A.P., Coats, A.J., Filippatos, G., Ruschitzka, F., Ferrari, R., Piepoli, M.F., Delgado Jimenez, J.F., Metra, M., Fonseca, C., Hradec, J., Amir, O., Logeart, D., Dahlström, U., Merkely, B., Drozd, J., Goncalvesova, E., Hassanein, M., Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P.M., Tousoulis, D., Kavoliuniene, A., Fruhwald, F., Fazlibegovic, E., Temizhan, A., Gatzov, P., Erglis, A., Laroche, C., and Mebazaa, A. (2016). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* *18*, 613-625.
15. Crespo-Leiro, M.G., Metra, M., Lund, L.H., Milicic, D., Costanzo, M.R., Filippatos, G., Gustafsson, F., Tsui, S., Barge-Caballero, E., De Jonge, N., Frigerio, M., Hamdan, R., Hasin, T., Hülsmann, M., Nalbantgil, S., Potena, L., Bauersachs, J., Gkouziouta, A., Ruhparwar, A., Ristic, A.D., Straburzynska-Migaj, E., McDonagh, T., Seferovic, P., and Ruschitzka, F. (2018). Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* *20*, 1505-1535.
16. Daussin, F.N., Ponsot, E., Dufour, S.P., Lonsdorfer-Wolf, E., Doutreleau, S., Geny, B., Piquard, F., and Richard, R. (2007). Improvement of VO₂max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. *Eur J Appl Physiol* *101*, 377-383.
17. Dimopoulos, S., Diakos, N., Tseliou, E., Tasoulis, A., Mpouchla, A., Manetos, C., Katsaros, L., Drakos, S., Terrovitis, J., and Nanas, S. (2011). Chronotropic incompetence and abnormal heart rate recovery early after left ventricular assist device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* *34*, 1607-1614.
18. Eichhorn, E.J., and Bristow, M.R. (2001). The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* *2*, 20-23.

19. Ellingsen, Ø., Halle, M., Conraads, V., Støylen, A., Dalen, H., Delagardelle, C., Larsen, A.I., Hole, T., Mezzani, A., Van Craenenbroeck, E.M., Videm, V., Beckers, P., Christle, J.W., Winzer, E., Mangner, N., Woitek, F., Höllriegel, R., Pressler, A., Monk-Hansen, T., Snoer, M., Feiereisen, P., Valborgland, T., Kjekshus, J., Hambrecht, R., Gielen, S., Karlsen, T., Prescott, E., and Linke, A. (2017). High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* *135*, 839-849.
20. Feuerstein, A., Schoenrath, F., Belyavskiy, E., Knierim, J., Friede, T., Placzek, M., Bach, D., Pieske-Kraigher, E., Herrmann-Lingen, C., Westenfeld, R., Roden, M., Rybczynski, M., Verheyen, N., Dörr, M., von Haehling, S., Störk, S., Halle, M., Falk, V., Pieske, B., and Edelmann, F. (2023). Supervised exercise training in patients with advanced heart failure and left ventricular assist device: a multicenter randomized controlled trial (Ex-VAD trial). *Eur J Heart Fail*.
21. Flather, M.D., Shibata, M.C., Coats, A.J., Van Veldhuisen, D.J., Parkhomenko, A., Borbola, J., Cohen-Solal, A., Dumitrascu, D., Ferrari, R., Lechat, P., Soler-Soler, J., Tavazzi, L., Spinarova, L., Toman, J., Böhm, M., Anker, S.D., Thompson, S.G., and Poole-Wilson, P.A. (2005). Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* *26*, 215-225.
22. Fresiello, L., Jacobs, S., Timmermans, P., Buys, R., Hornikx, M., Goetschalckx, K., Droogne, W., and Meyns, B. (2020). Limiting factors of peak and submaximal exercise capacity in LVAD patients. *PLoS One* *15*, e0235684.
23. Friedman, E., and McMahon, M. (2014). TO VAD OR NOT TO VAD: That is the question. Improving the experience of receiving a Ventricular Assist Device (VAD). Paper presented at: Proceedings of the International Symposium on Human Factors and Ergonomics in Health Care (SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA).

24. Grinstein, J., Sawalha, Y., Medvedofsky, D.A., Ahmad, S., Hofmeyer, M., Rodrigo, M., Kadakkal, A., Barnett, C., Kalantari, S., Talati, I., Zaghoul, R., Molina, E.J., Sheikh, F.H., and Najjar, S.S. (2021). VE/VCO₂ slope predicts RV dysfunction and mortality after left ventricular assist device: a fresh look at cardiopulmonary stress testing for prognostication. *J Artif Organs* 24, 425-432.
25. Gross, C., Fresiello, L., Schlöglhofer, T., Dimitrov, K., Marko, C., Maw, M., Meyns, B., Wiedemann, D., Zimpfer, D., Schima, H., and Moscato, F. (2020). Hemodynamic exercise responses with a continuous-flow left ventricular assist device: Comparison of patients' response and cardiorespiratory simulations. *PLoS One* 15, e0229688.
26. Gross, C., Marko, C., Mikl, J., Altenberger, J., Schlöglhofer, T., Schima, H., Zimpfer, D., and Moscato, F. (2019). LVAD Pump Flow Does Not Adequately Increase With Exercise. *Artif Organs* 43, 222-228.
27. Guazzi, M., Arena, R., Halle, M., Piepoli, M.F., Myers, J., and Lavie, C.J. (2018). 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 39, 1144-1161.
28. Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D., and Arena, R. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol* 70, 1618-1636.
29. Guglin, M., Zucker, M.J., Borlaug, B.A., Breen, E., Cleveland, J., Johnson, M.R., Panjra, G.S., Patel, J.K., Starling, R.C., and Bozkurt, B. (2020). Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 75, 1471-1487.
30. Guyatt, G.H., Sullivan, M.J., Thompson, P.J., Fallen, E.L., Pugsley, S.O., Taylor, D.W., and Berman, L.B. (1985). The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919-923.

31. Hanakam, F., and Ferrauti, A. (2020). Ausdauertraining. In Trainingswissenschaft für die Sportpraxis: Lehrbuch für Studium, Ausbildung und Unterricht im Sport, A. Ferrauti, ed. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 345-404.
32. Hansen, J.E., Sue, D.Y., and Wasserman, K. (1984). Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 129, S49-55.
33. HDZ-NRW, H.-u.D.N.-W.U.d.R.-U.B. (2022). Übersicht der VAD-Systeme. Retrieved 19. Oktober, 2022, Online-Publikation; <https://www.hdz-nrw.de/kliniken-institute/kliniken/klinik-fuer-thorax-und-kardiovaskularchirurgie/behandlung/transplantationschirurgie-und-herzunterstuetzung/vad-systeme/uebersicht-der-vad-systeme.html>
34. Heidenreich, P.A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L.A., Byun, J.J., Colvin, M.M., Deswal, A., Drazner, M.H., Dunlay, S.M., Evers, L.R., Fang, J.C., Fedson, S.E., Fonarow, G.C., Hayek, S.S., Hernandez, A.F., Khazanie, P., Kittleson, M.M., Lee, C.S., Link, M.S., Milano, C.A., Nwacheta, L.C., Sandhu, A.T., Stevenson, L.W., Vardeny, O., Vest, A.R., and Yancy, C.W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145, e876-e894.
35. Helgerud, J., Hoydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., Simonsen, T., Helgesen, C., Hjørt, N., Bach, R., and Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 39, 665-671.
36. Hofmann, P., Wonisch, M., Pokan, R., Schwaberg, G., Smekal, G., and von Duvillard, S.P. (2005). Beta1-adrenoceptor mediated origin of the heart rate performance curve deflection. *Med Sci Sports Exerc* 37, 1704-1709.

37. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A.J.S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D.S., Ghofrani, H.A., Giannakoulas, G., Kiely, D.G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K.M., Pepke-Zaba, J., Quint, J.K., Rådegran, G., Simonneau, G., Sitbon, O., Tonia, T., Toshner, M., Vachiery, J.L., Vonk Noordegraaf, A., Delcroix, M., and Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 43, 3618-3731.

38. Iellamo, F., Manzi, V., Caminiti, G., Vitale, C., Castagna, C., Massaro, M., Franchini, A., Rosano, G., and Volterrani, M. (2013). Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 167, 2561-2565.

39. Jackson, G. (1998). ATLAS: high dose lisinopril is superior to low dose in heart failure. *Int J Clin Pract* 52, 139.

40. James, S.L., Abate, D., Abate, K.H., Abay, S.M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R.S., Abebe, Z., Abera, S.F., Abil, O.Z., Abraha, H.N., Abu-Raddad, L.J., Abu-Rmeileh, N.M.E., Accrombessi, M.M.K., Acharya, D., Acharya, P., Ackerman, I.N., Adamu, A.A., Adebayo, O.M., Adekanmbi, V., Adetokunboh, O.O., Adib, M.G., Adsuar, J.C., Afanvi, K.A., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, G., Agesa, K.M., Aggarwal, R., Aghayan, S.A., Agrawal, S., Ahmadi, A., Ahmadi, M., Ahmadi, H., Ahmed, M.B., Aichour, A.N., Aichour, I., Aichour, M.T.E., Akinyemiju, T., Akseer, N., Al-Aly, Z., Al-Eyadhy, A., Al-Mekhlafi, H.M., Al-Raddadi, R.M., Alahdab, F., Alam, K., Alam, T., Alashi, A., Alavian, S.M., Alene, K.A., Alijanzadeh, M., Alizadeh-Navaei, R., Aljunid, S.M., Alkerwi, A.a., Alla, F., Allebeck, P., Alouani, M.M.L., Altirkawi, K., Alvis-Guzman, N., Amare, A.T., Aminde, L.N., Ammar, W., Amoako, Y.A., Anber, N.H., Andrei, C.L., Androudi, S., Anmut, M.D., Anjomshoa, M., Ansha, M.G., Antonio, C.A.T., Anwari, P., Arabloo, J., Arauz, A., Aremu, O., Ariani, F., Armoon, B., Ärnlöv, J., Arora, A., Artaman, A., Aryal, K.K., Asayesh, H., Asghar, R.J., Ataro, Z., Atre, S.R., Ausloos, M., Avila-Burgos, L., Avokpaho, E.F.G.A., Awasthi, A., Ayala Quintanilla, B.P., Ayer, R., Azzopardi, P.S.,

Babazadeh, A., Badali, H., Badawi, A., Bali, A.G., Ballesteros, K.E., Ballew, S.H., Banach, M., Banoub, J.A.M., Banstola, A., Barac, A., Barboza, M.A., Barker-Collo, S.L., Bärnighausen, T.W., Barrero, L.H., Baune, B.T., Bazargan-Hejazi, S., Bedi, N., Beghi, E., Behzadifar, M., Behzadifar, M., Béjot, Y., Belachew, A.B., Belay, Y.A., Bell, M.L., Bello, A.K., Bensenor, I.M., Bernabe, E., Bernstein, R.S., Beuran, M., Beyranvand, T., Bhala, N., Bhattarai, S., Bhaumik, S., Bhutta, Z.A., Biadgo, B., Bijani, A., Bikbov, B., Bilano, V., Bililign, N., Bin Sayeed, M.S., Bisanzio, D., Blacker, B.F., Blyth, F.M., Bou-Orm, I.R., Boufous, S., Bourne, R., Brady, O.J., Brainin, M., Brant, L.C., Brazinova, A., Breitborde, N.J.K., Brenner, H., Briant, P.S., Briggs, A.M., Briko, A.N., Britton, G., Brugha, T., Buchbinder, R., Busse, R., Butt, Z.A., Cahuana-Hurtado, L., Cano, J., Cárdenas, R., Carrero, J.J., Carter, A., Carvalho, F., Castañeda-Orjuela, C.A., Castillo Rivas, J., Castro, F., Catalá-López, F., Cerey, K.M., Cerin, E., Chaiah, Y., Chang, A.R., Chang, H.-Y., Chang, J.-C., Charlson, F.J., Chattopadhyay, A., Chattu, V.K., Chaturvedi, P., Chiang, P.P.-C., Chin, K.L., Chitheer, A., Choi, J.-Y.J., Chowdhury, R., Christensen, H., Christopher, D.J., Cicuttini, F.M., Ciobanu, L.G., Cirillo, M., Claro, R.M., Collado-Mateo, D., Cooper, C., Coresh, J., Cortesi, P.A., Cortinovia, M., Costa, M., Cousin, E., Criqui, M.H., Cromwell, E.A., Cross, M., Crump, J.A., Dadi, A.F., Dandona, L., Dandona, R., Dargan, P.I., Daryani, A., Das Gupta, R., Das Neves, J., Dasa, T.T., Davey, G., Davis, A.C., Davitoiu, D.V., De Courten, B., De La Hoz, F.P., De Leo, D., De Neve, J.-W., Degefa, M.G., Degenhardt, L., Deiparine, S., Dellavalle, R.P., Demoz, G.T., Deribe, K., Dervenis, N., Des Jarlais, D.C., Dessie, G.A., Dey, S., Dharmaratne, S.D., Dinberu, M.T., Dirac, M.A., Djalalinia, S., Doan, L., Dokova, K., Doku, D.T., Dorsey, E.R., Doyle, K.E., Driscoll, T.R., Dubey, M., Dubljanin, E., Duken, E.E., Duncan, B.B., Duraes, A.R., Ebrahimi, H., Ebrahimpour, S., Echko, M.M., Edvardsson, D., Effiong, A., Ehrlich, J.R., El Bcheraoui, C., El Sayed Zaki, M., El-Khatib, Z., Elkout, H., Elyazar, I.R.F., Enayati, A., Endries, A.Y., Er, B., Erskine, H.E., Eshrati, B., Eskandarieh, S., Esteghamati, A., Esteghamati, S., Fakhim, H., Fallah Omrani, V., Faramarzi, M., Fareed, M., Farhadi, F., Farid, T.A., Farinha, C.S.E.s., Farioli, A., Faro, A., Farvid, M.S., Farzadfar, F., Feigin, V.L., Fentahun, N., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, E., Fernandes, J.C., Ferrari, A.J., Feyissa, G.T., Filip, I., Fischer, F., Fitzmaurice, C., Foigt, N.A., Foreman, K.J., Fox, J., Frank, T.D., Fukumoto, T., Fullman, N., Fürst, T., Furtado, J.M., Futran, N.D., Gall, S., Ganji, M., Gankpe, F.G., Garcia-Basteiro, A.L., Gardner,

W.M., Gebre, A.K., Gebremedhin, A.T., Gebremichael, T.G., Gelano, T.F., Geleijnse, J.M., Genova-Maleras, R., Geramo, Y.C.D., Gething, P.W., Gezae, K.E., Ghadiri, K., Ghasemi Falavarjani, K., Ghasemi-Kasman, M., Ghimire, M., Ghosh, R., Ghoshal, A.G., Giampaoli, S., Gill, P.S., Gill, T.K., Ginawi, I.A., Giussani, G., Gnedovskaya, E.V., Goldberg, E.M., Goli, S., Gómez-Dantés, H., Gona, P.N., Gopalani, S.V., Gorman, T.M., Goulart, A.C., Goulart, B.N.G., Grada, A., Grams, M.E., Grosso, G., Gugnani, H.C., Guo, Y., Gupta, P.C., Gupta, R., Gupta, R., Gupta, T., Gyawali, B., Haagsma, J.A., Hachinski, V., Hafezi-Nejad, N., Haghparast Bidgoli, H., Hagos, T.B., Hailu, G.B., Haj-Mirzaian, A., Haj-Mirzaian, A., Hamadeh, R.R., Hamidi, S., Handal, A.J., Hankey, G.J., Hao, Y., Harb, H.L., Harikrishnan, S., Haro, J.M., Hasan, M., Hassankhani, H., Hassen, H.Y., Havmoeller, R., Hawley, C.N., Hay, R.J., Hay, S.I., Hedayatizadeh-Omran, A., Heibati, B., Hendrie, D., Henok, A., Herteliu, C., Heydarpour, S., Hibstu, D.T., Hoang, H.T., Hoek, H.W., Hoffman, H.J., Hole, M.K., Homaie Rad, E., Hoogar, P., Hosgood, H.D., Hosseini, S.M., Hosseinzadeh, M., Hostiuc, M., Hostiuc, S., Hotez, P.J., Hoy, D.G., Hsairi, M., Htet, A.S., Hu, G., Huang, J.J., Huynh, C.K., Iburg, K.M., Ikeda, C.T., Ileanu, B., Ilesanmi, O.S., Iqbal, U., Irvani, S.S.N., Irvine, C.M.S., Islam, S.M.S., Islami, F., Jacobsen, K.H., Jahangiry, L., Jahanmehr, N., Jain, S.K., Jakovljevic, M., Javanbakht, M., Jayatilleke, A.U., Jeemon, P., Jha, R.P., Jha, V., Ji, J.S., Johnson, C.O., Jonas, J.B., Jozwiak, J.J., Jungari, S.B., Jürisson, M., Kabir, Z., Kadel, R., Kahsay, A., Kalani, R., Kanchan, T., Karami, M., Karami Matin, B., Karch, A., Karema, C., Karimi, N., Karimi, S.M., Kasaeian, A., Kassa, D.H., Kassa, G.M., Kassa, T.D., Kassebaum, N.J., Katikireddi, S.V., Kawakami, N., Karyani, A.K., Keighobadi, M.M., Keiyoro, P.N., Kemmer, L., Kemp, G.R., Kengne, A.P., Keren, A., Khader, Y.S., Khafaei, B., Khafaie, M.A., Khajavi, A., Khalil, I.A., Khan, E.A., Khan, M.S., Khan, M.A., Khang, Y.-H., Khazaei, M., Khoja, A.T., Khosravi, A., Khosravi, M.H., Kiadaliri, A.A., Kiirithio, D.N., Kim, C.-I., Kim, D., Kim, P., Kim, Y.-E., Kim, Y.J., Kimokoti, R.W., Kinfu, Y., Kisa, A., Kissimova-Skarbek, K., Kivimäki, M., Knudsen, A.K.S., Kocarnik, J.M., Kochhar, S., Kokubo, Y., Kolola, T., Kopec, J.A., Kosen, S., Kotsakis, G.A., Koul, P.A., Koyanagi, A., Kravchenko, M.A., Krishan, K., Krohn, K.J., Kuate Defo, B., Kucuk Bicer, B., Kumar, G.A., Kumar, M., Kyu, H.H., Lad, D.P., Lad, S.D., Lafranconi, A., Lalloo, R., Lallukka, T., Lami, F.H., Lansingh, V.C., Latifi, A., Lau, K.M.-M., Lazarus, J.V., Leasher, J.L., Ledesma, J.R., Lee, P.H., Leigh, J., Leung, J., Levi, M., Lewycka, S., Li,

S., Li, Y., Liao, Y., Liben, M.L., Lim, L.-L., Lim, S.S., Liu, S., Lodha, R., Looker, K.J., Lopez, A.D., Lorkowski, S., Lotufo, P.A., Low, N., Lozano, R., Lucas, T.C.D., Lucchesi, L.R., Lunevicius, R., Lyons, R.A., Ma, S., Macarayan, E.R.K., Mackay, M.T., Madotto, F., Magdy Abd El Razek, H., Magdy Abd El Razek, M., Maghavani, D.P., Mahotra, N.B., Mai, H.T., Majdan, M., Majdzadeh, R., Majeed, A., Malekzadeh, R., Malta, D.C., Mamun, A.A., Manda, A.-L., Manguerra, H., Manhertz, T., Mansournia, M.A., Mantovani, L.G., Mapoma, C.C., Maravilla, J.C., Marcenes, W., Marks, A., Martins-Melo, F.R., Martopullo, I., März, W., Marzan, M.B., Mashamba-Thompson, T.P., Massenburg, B.B., Mathur, M.R., Matsushita, K., Maulik, P.K., Mazidi, M., McAlinden, C., McGrath, J.J., McKee, M., Mehndiratta, M.M., Mehrotra, R., Mehta, K.M., Mehta, V., Mejia-Rodriguez, F., Mekonen, T., Melese, A., Melku, M., Meltzer, M., Memiah, P.T.N., Memish, Z.A., Mendoza, W., Mengistu, D.T., Mengistu, G., Mensah, G.A., Mereta, S.T., Meretoja, A., Meretoja, T.J., Mestrovic, T., Mezerji, N.M.G., Miazgowski, B., Miazgowski, T., Milliar, A.I., Miller, T.R., Miltz, B., Mini, G.K., Mirarefin, M., Mirrakhimov, E.M., Misganaw, A.T., Mitchell, P.B., Mitiku, H., Moazen, B., Mohajer, B., Mohammad, K.A., Mohammadifard, N., Mohammadnia-Afrouzi, M., Mohammed, M.A., Mohammed, S., Mohebi, F., Moitra, M., Mokdad, A.H., Molokhia, M., Monasta, L., Moodley, Y., Moosazadeh, M., Moradi, G., Moradi-Lakeh, M., Moradinazar, M., Moraga, P., Morawska, L., Moreno Velásquez, I., Morgado-Da-Costa, J., Morrison, S.D., Moschos, M.M., Mountjoy-Venning, W.C., Mousavi, S.M., Mruts, K.B., Muche, A.A., Muchie, K.F., Mueller, U.O., Muhammed, O.S., Mukhopadhyay, S., Muller, K., Mumford, J.E., Murhekar, M., Musa, J., Musa, K.I., Mustafa, G., Nabhan, A.F., Nagata, C., Naghavi, M., Naheed, A., Nahvijou, A., Naik, G., Naik, N., Najafi, F., Naldi, L., Nam, H.S., Nangia, V., Nansseu, J.R., Nascimento, B.R., Natarajan, G., Neamati, N., Negoï, I., Negoï, R.I., Neupane, S., Newton, C.R.J., Ngunjiri, J.W., Nguyen, A.Q., Nguyen, H.T., Nguyen, H.L.T., Nguyen, H.T., Nguyen, L.H., Nguyen, M., Nguyen, N.B., Nguyen, S.H., Nichols, E., Ningrum, D.N.A., Nixon, M.R., Nolutshungu, N., Nomura, S., Norheim, O.F., Noroozi, M., Norrving, B., Noubiap, J.J., Nouri, H.R., Nourollahpour Shiadeh, M., Nowroozi, M.R., Nsoesie, E.O., Nyasulu, P.S., Odell, C.M., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F.A., Oh, I.-H., Oladimeji, O., Olagunju, A.T., Olagunju, T.O., Olivares, P.R., Olsen, H.E., Olusanya, B.O., Ong, K.L., Ong, S.K., Oren, E., Ortiz, A., Ota, E., Otstavnov, S.S., Øverland, S., Owolabi, M.O., P A, M., Pacella, R., Pakpour, A.H., Pana, A., Panda-Jonas,

S., Parisi, A., Park, E.-K., Parry, C.D.H., Patel, S., Pati, S., Patil, S.T., Patle, A., Patton, G.C., Paturi, V.R., Paulson, K.R., Pearce, N., Pereira, D.M., Perico, N., Pesudovs, K., Pham, H.Q., Phillips, M.R., Pigott, D.M., Pillay, J.D., Piradov, M.A., Pirsaeheb, M., Pishgar, F., Plana-Ripoll, O., Plass, D., Polinder, S., Popova, S., Postma, M.J., Pourshams, A., Poustchi, H., Prabhakaran, D., Prakash, S., Prakash, V., Purcell, C.A., Purwar, M.B., Qorbani, M., Quistberg, D.A., Radfar, A., Rafay, A., Rafiei, A., Rahim, F., Rahimi, K., Rahimi-Movaghar, A., Rahimi-Movaghar, V., Rahman, M., Rahman, M.H.u., Rahman, M.A., Rahman, S.U., Rai, R.K., Rajati, F., Ram, U., Ranjan, P., Ranta, A., Rao, P.C., Rawaf, D.L., Rawaf, S., Reddy, K.S., Reiner, R.C., Reinig, N., Reitsma, M.B., Remuzzi, G., Renzaho, A.M.N., Resnikoff, S., Rezaei, S., Rezai, M.S., Ribeiro, A.L.P., Roberts, N.L.S., Robinson, S.R., Roeber, L., Ronfani, L., Roshandel, G., Rostami, A., Roth, G.A., Roy, A., Rubagotti, E., Sachdev, P.S., Sadat, N., Saddik, B., Sadeghi, E., Saeedi Moghaddam, S., Safari, H., Safari, Y., Safari-Faramani, R., Safdarian, M., Safi, S., Safiri, S., Sagar, R., Sahebkar, A., Sahraian, M.A., Sajadi, H.S., Salam, N., Salama, J.S., Salamati, P., Saleem, K., Saleem, Z., Salimi, Y., Salomon, J.A., Salvi, S.S., Salz, I., Samy, A.M., Sanabria, J., Sang, Y., Santomauro, D.F., Santos, I.S., Santos, J.V., Santric Milicevic, M.M., Sao Jose, B.P., Sardana, M., Sarker, A.R., Sarrafzadegan, N., Sartorius, B., Sarvi, S., Sathian, B., Satpathy, M., Sawant, A.R., Sawhney, M., Saxena, S., Saylan, M., Schaeffner, E., Schmidt, M.I., Schneider, I.J.C., Schöttker, B., Schwebel, D.C., Schwendicke, F., Scott, J.G., Sekerija, M., Sepanlou, S.G., Serván-Mori, E., Seyedmousavi, S., Shabaninejad, H., Shafieesabet, A., Shahbazi, M., Shaheen, A.A., Shaikh, M.A., Shams-Beyranvand, M., Shamsi, M., Shamsizadeh, M., Sharafi, H., Sharafi, K., Sharif, M., Sharif-Alhoseini, M., Sharma, M., Sharma, R., She, J., Sheikh, A., Shi, P., Shibuya, K., Shigematsu, M., Shiri, R., Shirkoohi, R., Shishani, K., Shiue, I., Shokraneh, F., Shoman, H., Shrim, M.G., Si, S., Siabani, S., Siddiqi, T.J., Sigfusdottir, I.D., Sigurvinsdottir, R., Silva, J.P., Silveira, D.G.A., Singam, N.S.V., Singh, J.A., Singh, N.P., Singh, V., Sinha, D.N., Skiadaresi, E., Slepak, E.L.N., Sliwa, K., Smith, D.L., Smith, M., Soares Filho, A.M., Sobaih, B.H., Sobhani, S., Sobngwi, E., Soneji, S.S., Soofi, M., Soosaraei, M., Sorensen, R.J.D., Soriano, J.B., Soyiri, I.N., Sposato, L.A., Sreeramareddy, C.T., Srinivasan, V., Stanaway, J.D., Stein, D.J., Steiner, C., Steiner, T.J., Stokes, M.A., Stovner, L.J., Subart, M.L., Sudaryanto, A., Sufiyan, M.a.B., Sunguya, B.F., Sur, P.J., Sutradhar, I., Sykes, B.L., Sylte, D.O., Tabarés-Seisdedos, R.,

Tadakamadla, S.K., Tadesse, B.T., Tandon, N., Tassew, S.G., Tavakkoli, M., Taveira, N., Taylor, H.R., Tehrani-Banihashemi, A., Tekalign, T.G., Tekelemedhin, S.W., Tekle, M.G., Temesgen, H., Temsah, M.-H., Temsah, O., Terkawi, A.S., Teweldemedhin, M., Thankappan, K.R., Thomas, N., Tilahun, B., To, Q.G., Tonelli, M., Topor-Madry, R., Topouzis, F., Torre, A.E., Tortajada-Girbés, M., Touvier, M., Tovani-Palone, M.R., Towbin, J.A., Tran, B.X., Tran, K.B., Troeger, C.E., Truelsen, T.C., Tsilimbaris, M.K., Tsoi, D., Tudor Car, L., Tuzcu, E.M., Ukwaja, K.N., Ullah, I., Undurraga, E.A., Unutzer, J., Updike, R.L., Usman, M.S., Uthman, O.A., Vaduganathan, M., Vaezi, A., Valdez, P.R., Varughese, S., Vasankari, T.J., Venketasubramanian, N., Villafaina, S., Violante, F.S., Vladimirov, S.K., Vlassov, V., Vollset, S.E., Vosoughi, K., Vujcic, I.S., Wagnew, F.S., Waheed, Y., Waller, S.G., Wang, Y., Wang, Y.-P., Weiderpass, E., Weintraub, R.G., Weiss, D.J., Weldegebreal, F., Weldegwergs, K.G., Werdecker, A., West, T.E., Whiteford, H.A., Widecka, J., Wijeratne, T., Wilner, L.B., Wilson, S., Winkler, A.S., Wiyeh, A.B., Wiysonge, C.S., Wolfe, C.D.A., Woolf, A.D., Wu, S., Wu, Y.-C., Wyper, G.M.A., Xavier, D., Xu, G., Yadgir, S., Yadollahpour, A., Yahyazadeh Jabbari, S.H., Yamada, T., Yan, L.L., Yano, Y., Yaseri, M., Yasin, Y.J., Yeshaneh, A., Yimer, E.M., Yip, P., Yisma, E., Yonemoto, N., Yoon, S.-J., Yotebieng, M., Younis, M.Z., Yousefifard, M., Yu, C., Zadnik, V., Zaidi, Z., Zaman, S.B., Zamani, M., Zare, Z., Zeleke, A.J., Zenebe, Z.M., Zhang, K., Zhao, Z., Zhou, M., Zodpey, S., Zucker, I., Vos, T., and Murray, C.J.L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392, 1789-1858.

41. Jez, J. (2021). *Encyclopedia of biological chemistry: Third edition, Vol 1-6.*

42. Katz, S.D. (2018). Pathophysiology of Chronic Systolic Heart Failure. A View from the Periphery. *Ann Am Thorac Soc* 15, S38-s41.

43. Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Pagani, F.D., Kormos, R.L., Stevenson, L.W., Blume, E.D., Myers, S.L., Miller, M.A., Baldwin, J.T., and Young, J.B. (2015). Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 34, 1495-1504.

44. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R.F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B.J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J.J., and Group, E.S.D. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 41, 407-477.

45. Kremser, C.B., O'Toole, M.F., and Leff, A.R. (1987). Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 59, 900-905.

46. Lam, C.S.P., Gamble, G.D., Ling, L.H., Sim, D., Leong, K.T.G., Yeo, P.S.D., Ong, H.Y., Jaufeerally, F., Ng, T.P., Cameron, V.A., Poppe, K., Lund, M., Devlin, G., Troughton, R., Richards, A.M., and Doughty, R.N. (2018). Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J* 39, 1770-1780.

47. Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M.H., Rietzschel, E.R., Rudski, L., Spencer, K.T., Tsang, W., and Voigt, J.U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1-39.e14.

48. Laukkanen, J.A., Araújo, C.G.S., Kurl, S., Khan, H., Jae, S.Y., Guazzi, M., and Kunutsor, S.K. (2018). Relative peak exercise oxygen pulse is related to sudden cardiac death, cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol* 25, 772-782.

49. Laukkanen, J.A., Savonen, K., Hupin, D., Araújo, C.G.S., and Kunutsor, S.K. (2021). Cardiorespiratory optimal point during exercise testing and sudden cardiac death: A prospective cohort study. *Prog Cardiovasc Dis* 68, 12-18.
50. Laursen, P.B., and Jenkins, D.G. (2002). The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Med* 32, 53-73.
51. Malhotra, R., Bakken, K., D'Elia, E., and Lewis, G.D. (2016). Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 4, 607-616.
52. Mancini, D.M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L.H., Jr., and Wilson, J.R. (1991). Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83, 778-786.
53. McCartney, S.L., Patel, C., and Del Rio, J.M. (2017). Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 31, 237-248.
54. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Kathrine Skibelund, A., and Group, E.S.D. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 42, 3599-3726.
55. McMurray, J.J.V., DeMets, D.L., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., Langkilde, A.M., Martinez, F.A., Bengtsson, O., Ponikowski, P., Sabatine, M.S.,

Sjöstrand, M., and Solomon, S.D. (2019a). A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 21, 665-675.

56. McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., Kober, L., Kosiborod, M.N., Martinez, F.A., Ponikowski, P., Sabatine, M.S., Anand, I.S., Belohlavek, J., Bohm, M., Chiang, C.E., Chopra, V.K., de Boer, R.A., Desai, A.S., Diez, M., Drozd, J., Dukat, A., Ge, J., Howlett, J.G., Katova, T., Kitakaze, M., Ljungman, C.E.A., Merkely, B., Nicolau, J.C., O'Meara, E., Petrie, M.C., Vinh, P.N., Schou, M., Tereshchenko, S., Verma, S., Held, C., DeMets, D.L., Docherty, K.F., Jhund, P.S., Bengtsson, O., Sjostrand, M., Langkilde, A.M., Committees, D.-H.T., and Investigators (2019b). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381, 1995-2008.

57. Medtronic (2021). Dringende Sicherheitsinformation Produktrückruf HeartWare™ ventrikuläres Unterstützungssystem (HVAD™) (www.bfarm.de: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)).

58. MERIT-HF (1999). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353, 2001-2007.

59. Meyer, F.J., Borst, M.M., Buschmann, H.C., Claussen, M., Dumitrescu, D., Ewert, R., Friedmann-Bette, B., Glaser, S., Glockl, R., Haring, K., Lehnigk, B., Ochmann, U., Preisser, A.M., Sorichter, S., Westhoff, M., and Worth, H. (2018). [Exercise Testing in Respiratory Medicine - DGP Recommendations]. *Pneumologie* 72, 687-731.

60. Moreno-Suarez, I., Scheer, A., Lam, K., Dembo, L., Spence, A.L., Hayward, C., Kaye, D.M., Leet, A., Fuller, L.M., Jacques, A., Naylor, L.H., Green, D.J., and Maiorana, A. (2020). High-intensity interval training in patients with left ventricular assist devices: A pilot randomized controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 39, 1380-1388.

61. Murphy, S.P., Ibrahim, N.E., and Januzzi, J.L., Jr. (2020). Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *Jama* 324, 488-504.

62. Packer, M., Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J.P., Pocock, S.J., Carson, P., Anand, I., Doehner, W., Haass, M., Komajda, M., Miller, A., Pehrson, S., Teerlink, J.R., Brueckmann, M., Jamal, W., Zeller, C., Schnaidt, S., and Zannad, F. (2021). Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 143, 326-336.

63. Packer, M., Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S.J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Bohm, M., Choi, D.J., Chopra, V., Chuquiure, E., Giannetti, N., Janssens, S., Zhang, J., Gonzalez Juanatey, J.R., Kaul, S., Brunner-La Rocca, H.P., Merkely, B., Nicholls, S.J., Perrone, S., Pina, I., Ponikowski, P., Sattar, N., Senni, M., Seronde, M.F., Spinar, J., Squire, I., Taddei, S., Wanner, C., Zannad, F., and Investigators, E.M.-R.T. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383, 1413-1424.

64. Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, J.-P., Corrado, D., Drezner, J.A., Halle, M., Hansen, D., Heidbuchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, M.F., Prescott, E., Roos-Hesselink, J.W., Graham Stuart, A., Taylor, R.S., Thompson, P.D., Tiberi, M., Vanhees, L., Wilhelm, M., and Group, E.S.D. (2020). 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 42, 17-96.

65. Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, J.P., Corrado, D., Drezner, J.A., Halle, M., Hansen, D., Heidbuchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, M.F., Prescott, E., Roos-Hesselink, J.W., Graham Stuart, A., Taylor, R.S., Thompson, P.D., Tiberi, M., Vanhees, L., and Wilhelm, M. (2021). 2020

ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 42, 17-96.

66. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., and Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341, 709-717.

67. Ponikowski, P., Anker, S.D., AlHabib, K.F., Cowie, M.R., Force, T.L., Hu, S., Jaarsma, T., Krum, H., Rastogi, V., Rohde, L.E., Samal, U.C., Shimokawa, H., Budi Siswanto, B., Sliwa, K., and Filippatos, G. (2014). Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* 1, 4-25.

68. R-pRC, T. (2023). R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria,: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Retrieved 23. März, 2023, Online-Publikation; <https://www.r-project.org>

69. Rovai, S., Corra, U., Piepoli, M., Vignati, C., Salvioni, E., Bonomi, A., Mattavelli, I., Arcari, L., Scardovi, A.B., Perrone Filardi, P., Lagioia, R., Paolillo, S., Magri, D., Limongelli, G., Metra, M., Senni, M., Scrutinio, D., Raimondo, R., Emdin, M., Lombardi, C., Cattadori, G., Parati, G., Re, F., Ciccoira, M., Villani, G.Q., Mina, C., Correale, M., Frigerio, M., Perna, E., Mapelli, M., Magini, A., Clemenza, F., Bussotti, M., Battaia, E., Guazzi, M., Bandera, F., Badagliacca, R., Di Lenarda, A., Pacileo, G., Maggioni, A., Passino, C., Sciomer, S., Sinagra, G., Agostoni, P., and Group, M.S.R. (2019). Exercise oscillatory ventilation and prognosis in heart failure patients with reduced and mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 21, 1586-1595.

70. Schmidt, R.F., Lang, F., and Heckmann, M. (2011). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (Springer Berlin Heidelberg).

71. Schmidt, T., Bjarnason-Wehrens, B., Mommertz, S., Hannig, M., Schulte-Eistrup, S., Willemsen, D., and Reiss, N. (2018a). Changes in Total Cardiac Output and Oxygen

Extraction During Exercise in Patients Supported With an HVAD Left Ventricular Assist Device. *Artif Organs* 42, 686-694.

72. Schmidt, T., Bjarnason-Wehrens, B., Schulte-Eistrup, S., and Reiss, N. (2018b). Effects of pump speed changes on exercise capacity in patients supported with a left ventricular assist device-an overview. *J Thorac Dis* 10, S1802-s1810.

73. Shah, K.S., Xu, H., Matsouaka, R.A., Bhatt, D.L., Heidenreich, P.A., Hernandez, A.F., Devore, A.D., Yancy, C.W., and Fonarow, G.C. (2017). Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 70, 2476-2486.

74. Shen, L., Jhund, P.S., Petrie, M.C., Claggett, B.L., Barlera, S., Cleland, J.G.F., Dargie, H.J., Granger, C.B., Kjeksus, J., Køber, L., Latini, R., Maggioni, A.P., Packer, M., Pitt, B., Solomon, S.D., Swedberg, K., Tavazzi, L., Wikstrand, J., Zannad, F., Zile, M.R., and McMurray, J.J.V. (2017). Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med* 377, 41-51.

75. Slaughter, M.S., Rogers, J.G., Milano, C.A., Russell, S.D., Conte, J.V., Feldman, D., Sun, B., Tatooles, A.J., Delgado, R.M., 3rd, Long, J.W., Wozniak, T.C., Ghumman, W., Farrar, D.J., and Frazier, O.H. (2009). Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 361, 2241-2251.

76. Smart, N.A., Dieberg, G., and Giallauria, F. (2013). Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 166, 352-358.

77. Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Claggett, B., de Boer, R.A., DeMets, D., Hernandez, A.F., Inzucchi, S.E., Kosiborod, M.N., Lam, C.S.P., Martinez, F., Shah, S.J., Desai, A.S., Jhund, P.S., Belohlavek, J., Chiang, C.-E., Borleffs, C.J.W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Drozdz, J., Fang, J.C., Alcocer-Gamba, M.A., Al Habeeb, W., Han, Y., Cabrera Honorio, J.W., Janssens, S.P., Katova, T., Kitakaze, M., Merkely, B., O'Meara, E., Saraiva, J.F.K., Tereshchenko, S.N., Thierer, J., Vaduganathan, M., Vardeny, O.,

Verma, S., Pham, V.N., Wilderäng, U., Zaozerska, N., Bachus, E., Lindholm, D., Petersson, M., and Langkilde, A.M. (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 387, 1089-1098.

78. Spertus, J.A., and Jones, P.G. (2015). Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 8, 469-476.

79. Spertus, J.A., Jones, P.G., Sandhu, A.T., and Arnold, S.V. (2020). Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 76, 2379-2390.

80. Stanley, J., Peake, J.M., and Buchheit, M. (2013). Cardiac parasympathetic reactivation following exercise: implications for training prescription. *Sports Med* 43, 1259-1277.

81. Truby, L.K., and Rogers, J.G. (2020). Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail* 8, 523-536.

82. Tschakert, G., and Hofmann, P. (2013). High-Intensity Intermittent Exercise: Methodological and Physiological Aspects. *International journal of sports physiology and performance* 8, 600-610.

83. Tschakert, G., Kroepfl, J., Mueller, A., Moser, O., Groeschl, W., and Hofmann, P. (2015). How to regulate the acute physiological response to "aerobic" high-intensity interval exercise. *J Sports Sci Med* 14, 29-36.

84. Tucker, W.J., Beaudry, R.I., Liang, Y., Clark, A.M., Tomczak, C.R., Nelson, M.D., Ellingsen, O., and Haykowsky, M.J. (2019). Meta-analysis of Exercise Training on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A 10-year Update. *Prog Cardiovasc Dis* 62, 163-171.

85. Wasserman, K., Hansen, J.E., Sietsema, K., Sue, D.Y., Stringer, W.W., Whipp, B., and Sun, X.G. (2015). *Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications* (Wolters Kluwer Health).
86. Wernhart, S., Oster, M., Schulze, M., Papathanasiou, M., Ruhparwar, A., Rassaf, T., and Luedike, P. (2023a). Moderate Continuous and Modified High-Intensity Interval Training in Patients With Left Ventricular Assist Devices: The Prospective Train-the-LVAD Trial. *J Card Fail*.
87. Wernhart, S., Papathanasiou, M., Jakstaite, A., Hoffmann, J., Schmack, B., Hedderich, J., Ruhparwar, A., Rassaf, T., and Luedike, P. (2023b). Exercise oscillatory ventilation in patients with advanced heart failure with and without left ventricular assist device. *Artif Organs* 47, 168-179.
88. Westhoff, M., Rühle, K.H., Greiwing, A., Schomaker, R., Eschenbacher, H., Siepmann, M., and Lehnigk, B. (2013). Ventilatorische und metabolische (Laktat-)Schwellen. *Dtsch Med Wochenschr* 138, 275-280.
89. WHO, W.H.O.-. (2022). Health Topics: HIV/AIDS. Retrieved 01. November, 2022, Online-Publikation; https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1
90. Williams, C.J., Gurd, B.J., Bonafiglia, J.T., Voisin, S., Li, Z., Harvey, N., Croci, I., Taylor, J.L., Gajanand, T., Ramos, J.S., Fassett, R.G., Little, J.P., Francois, M.E., Hearon, C.M., Jr., Sarma, S., Janssen, S., Van Craenenbroeck, E.M., Beckers, P., Cornelissen, V.A., Pattyn, N., Howden, E.J., Keating, S.E., Bye, A., Stensvold, D., Wisloff, U., Papadimitriou, I., Yan, X., Bishop, D.J., Eynon, N., and Coombes, J.S. (2019). A Multi-Center Comparison of O2peak Trainability Between Interval Training and Moderate Intensity Continuous Training. *Front Physiol* 10, 19.
91. Wisloff, U., Stoylen, A., Loennechen, J.P., Bruvold, M., Rognum, O., Haram, P.M., Tjonna, A.E., Helgerud, J., Slordahl, S.A., Lee, S.J., Videm, V., Bye, A., Smith, G.L.,

Najjar, S.M., Ellingsen, O., and Skjaerpe, T. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115, 3086-3094.

92. Wonisch, M., Hofmann, P., Förster, H., Hörtnagl, H., Ledl-Kurkowski, E., and Pokan, R. (2017). *Kompodium der Sportmedizin: Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*.

93. Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C.E., Hood, W.B., and Cohn, J.N. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325, 293-302.

94. Zannad, F., McMurray, J.J., Krum, H., van Veldhuisen, D.J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S.J., and Pitt, B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364, 11-21.

95. Ziaeeian, B., and Fonarow, G.C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 13, 368-378.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

1RPM	Ein-Wiederholungs-Maximum/one repetition maximum
6MWD	Sechs-Minuten-Gehstrecke/6-min walking distance
ACE-I	Angiotensin-konvertierender Enzym-Inhibitor
ARB	Angiotensin II-Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Neprilysin-Inhibitor
BB	Beta-Blocker
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptide
BR FEV1	Atemreserve bei Spitzenbelastung
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest/cardiopulmonary exercise testing
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie/cardiac resynchronization therapy
CRT-D	CRT mit Defibrillator-Funktion
CRT-P	CRT mit Schrittmacherfunktion
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
EOV	Belastungsinduzierte oszillierende Ventilation/exercise oscillatory ventilation
EqO ₂	Sauerstoffäquivalent
ESC	Europäische Fachgesellschaft der Kardiologen/European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion/heart failure with mildly-reduced ejection fraction
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion/heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion/heart failure with reduced ejection fraction
HIIT	Hochintensives Intervalltraining/high-intensity interval training
HR _{max}	Maximale Herzfrequenz
HRPC	Herzfrequenz-Leistungskurve/heart rate performance curve
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Defibrillator/implantable cardioverter-defibrillator
INTERMACS	The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
KCCQ-12	12-teiliger Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVI	Volumenindex des linken Vorhofs
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	Low-Density-Lipoprotein

LTP ₁	Laktat Turn Point 1
LTP ₂	Laktat Turn Point 2
LV	Linksventrikulär
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem/Left Ventricular Assist Device
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion/left ventricular ejection fraction
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
MCT	Moderat-kontinuierliches Training/moderate continuous training
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
MR-proANP	Mittleres-regionales pro-atriales natriuretisches Peptid
MRT	Magnetresonanztomographie
NP	Natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid
OUES	Effizienzschleife der Sauerstoffaufnahme/oxygen uptake efficiency slope
P _{mean}	Mittlere Belastung
P _{peak}	Intensität der Belastungsphasen
P _{rec}	Intensität der Erholungsphase
RV	Rechter Ventrikel
SCD	Plötzlicher Herztod/sudden cardiac death
sGCS	Lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren
SGLT-2-I	Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitor
SR	Sinusrhythmus
TAPSE	Systolische Auslenkung der Trikuspidalebene
t _{peak}	Dauer der Belastungsphasen
t _{rec}	Dauer der Erholungsphase
VE/VCO ₂	Steigung der ventilatorischen Effizienz
VHF	Vorhofflimmern
$\dot{V}O_{2max}$	Maximale Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_{2peak}$	Maximale Sauerstoffaufnahme während eines einzelnen Belastungstests
VT	Ventilatorische Schwelle/ventilatory threshold
VT1	Erste ventilatorische Schwelle
VT2	Zweite ventilatorischen Schwelle

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Untersuchungsalgorithmus der Herzinsuffizienzdiagnostik (Adaptiert nach: McDonagh et al. (2021))	9
Abbildung 2: Left Ventricular Assist Device (LVAD) mit pulsatilem Fluss (A) und kontinuierlichem Fluss (B) (Slaughter et al., 2009, S. 2244)	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung der einzelnen Komponenten einer Intervallbelastung (Wonisch et al., 2017, S. 288)	21
Abbildung 4: Kansas City Cardiomyopathy-Questionnaire/Herzinsuffizienz-Fragebogen (Kansas City) (KCCQ-12) in deutscher Sprache	28
Abbildung 5: Ablauf der Studie	32
Abbildung 6: Stufenmodell des hochintensiven Intervalltrainings (HIIT)	34
Abbildung 7: Vergleich von moderatem Ausdauertraining (MCT) und hochintensivem Intervalltraining (HIIT) bei Studienbeginn (t0) und nach 18 Trainingseinheiten (t1)	46

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Basismerkmale der MCT- und HIIT-Trainingsgruppe	37
Tabelle 2. Technische Daten des LVAD bei t0 und t1	38
Tabelle 3. Labor- und echokardiographische Parameter bei MCT und HIIT zwischen t0 und t1	40
Tabelle 4. Parameter des kardiopulmonalen Belastungstests bei MCT und HIIT zwischen t0 und t1	42
Tabelle 5. Interquartilsbereiche der Ergebnisvariablen pro Trainingsgruppe.	44

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Lüdike, für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation danken. Auch gilt mein Dank Herrn Prof. Rassaf für die Möglichkeit, in seiner Klinik der Kardiologie und Angiologie im Westdeutschen Herzzentrum der Universitätsmedizin Essen promovieren zu dürfen.

Einen besonderen Dank möchte ich an Dr. Dr. Simon Wernhart aussprechen. Seine Betreuung war von Beginn bis zum Abschluss hervorragend. Zu jeder Zeit fand ich ein offenes Ohr für meine Anliegen und Fragen und seine zielgerichteten Vorschläge waren mir stets eine große Hilfe.

Hervorheben möchte ich auch das physiotherapeutische Team um Carolin Poland und Martin Schulze. Ohne Ihren unermüdlichen Einsatz in der Trainings- und Patientenbetreuung wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Ich bin allen Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie und Angiologie sowie allen Beteiligten dieser Studie für ihre hervorragende und zahlreiche Unterstützung sowie für ihre bemerkenswerte Zusammenarbeit äußerst dankbar.

Privat war vor allem Janne Drews für mich da. Du warst während der ganzen Zeit eine extreme Unterstützung und Motivatorin! Du hast mir immer positiv zugeredet, wenn ich verzweifelt war. Dein Rat und deine Hilfestellung haben mir in so manchem hoffnungslosen Moment Zuversicht gegeben. Du bist der Mensch, mit dem ich (Teil-)Erfolge und Glücksmomente teile und feiere! Dein Beitrag zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift ist daher von unschätzbarem Wert.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken. Ohne Euch wäre das alles nicht möglich, ihr habt mich zu jeder Zeit zu 100 % unterstützt und immer an mich geglaubt! Mein ganzes Leben lang habt ihr mich gefördert, mir immer ein offenes Ohr geschenkt und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ihr habt mich zu dem Menschen geformt, der ich heute bin! In dieser Schrift steckt ganz viel von Euch!

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.