

Aus dem Bereich Pneumologie und Infektiologie  
(Leiter: Prof. Dr. med. R. Ewert)  
der Klinik für Innere Medizin B  
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Felix)  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
und  
dem Zentrum für Innere Medizin 13, Schwerpunkt Kardiologie,  
Universitätsklinik Charité der Humboldt-Universität zu Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Baumann)

## Thema: Ruheatemeffizienz als Prognoseparameter der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
2008

Vorgelegt von: Gudrun Vietzke  
geb. am 17. März 1969  
in Berlin

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. R. Ewert

2. Gutachter: Herr PD Dr. med. C. Opitz

Betreuer: Herr Prof. Dr. med. R. Ewert

Tag der Disputation: 26. August 2008

## Inhaltsverzeichnis

1. <a href="#">Einleitung</a> .....	4
2. <a href="#">Zielstellung</a> .....	15
3. <a href="#">Methodik</a> .....	16
3.1. <a href="#">Patienten und Probanden</a> .....	16
3.2. <a href="#">Methoden</a> .....	18
3.2.1 <a href="#">Datenerhebung</a> .....	18
3.2.2 <a href="#">Spiroergometrie</a> .....	19
3.2.3 <a href="#">Statistische Analysen</a> .....	21
4. <a href="#">Ergebnisse</a> .....	23
4.1. <a href="#">Ruheatemeffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich mit gesunden Probanden</a> .....	23
4.2. <a href="#">Ruheatemeffizienz bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden</a> .....	23
4.3. <a href="#">Beziehung zwischen Ruhe - und Belastungsatemeffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz</a> .....	25
4.4. <a href="#">Die Ruheatemeffizienz als Prognoseparameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz</a> .....	27
5. <a href="#">Diskussion</a> .....	32
6. <a href="#">Zusammenfassung</a> .....	37
7. <a href="#">Verzeichnisse</a> .....	38
7.1 <a href="#">Abkürzungen</a> .....	38
7.2 <a href="#">Abbildungen</a> .....	39
7.3 <a href="#">Tabellen</a> .....	39
7.4 <a href="#">Übersichten</a> .....	40
7.5 <a href="#">Literatur</a> .....	40
<a href="#">Eidesstattliche Erklärung</a> .....	55
<a href="#">Lebenslauf</a> .....	56

## 1. Einleitung

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie und definiert sich als eine verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung.

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung und zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit. Die Prävalenz beträgt weniger als 1% im Alter zwischen 45-55 Jahren, 1% bei 50-59 Jährigen, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr 2-5 % und bei über 80-Jährigen leiden fast 10% unter dieser Erkrankung {1, 2, 3, 4, 5}.

Weltweit wurde 1995 die Anzahl der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf etwa 15 Millionen geschätzt {2}. Männer sind häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5 : 1 {1, 3, 6,}. Die Sterblichkeit ist bei Männern ca. 25% höher als bei Frauen {4, 7, 8}.

Die häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern sind die

- koronare Herzerkrankung (54-70%),
- isolierte arterielle Hypertonie (9-20%) sowie
- idiopathische/dilatative Kardiomyopathie (18-28%).

Seltener sind es Herzvitien, Myokarditiden oder toxisch bedingte Kardiomyopathien {1, 4, 6, 9}.

Die konsequente Therapie der kardialen Erkrankung hat entscheidenden Einfluss auf die Prognose der Herzinsuffizienz. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Diagnosestellung notwendig, wofür verschiedene diagnostische Methoden zur Anwendung kommen. So lässt sich in der Röntgenaufnahme des Thorax neben einer linksventrikulären Vergrößerung häufig auch eine Erweiterung der Lungenvenen und Umverteilung der Lungendurchblutung darstellen. Zur Bestimmung der Ventrikelgröße, Kontraktilität und Quantifizierung von Herzklappenveränderungen gilt die Echokardiographie als unverzichtbar. Neuere bildgebende Verfahren, wie das Cardio-CT oder Cardio-MRT, mit dem sich die pathologisch-anatomischen Verhältnisse beurteilen sowie volumetrische Messungen durchführen lassen, gewinnen zunehmend an Bedeutung. Dagegen haben die Radionuklidventrikulographie zur Bestimmung der Ventrikelfunktion in Ruhe und unter

Belastung bzw. szintigraphische Shuntbestimmung in der Praxis kaum noch eine Indikation.

In die Therapie der Herzinsuffizienz wurde innerhalb des letzten Jahrzehnts eine Reihe von neuen Ansätzen eingeführt und zum Teil auch wieder verlassen, wobei u.a. die Medikation mit Betablockern {10, 11, 12} und ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten {13, 14, 15}, die Durchführung spezieller Operationsmethoden wie die dynamische Cardiomyoplastie {16} oder linksventrikuläre partielle Ventrikulectomie (Batista Operation) {17, 18} oder die biventrikuläre Stimulation bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock {19, 20} oder auch die Implantation eines ICD {21} zu nennen sind.

Für ausgewählte Patienten im Endstadium der chronischen Herzinsuffizienz besteht die Möglichkeit zur orthotopen Herztransplantation. Die Ergebnisse sind in den letzten Jahren hinsichtlich der 10-Jahres-Überlebensrate von über 50% als sehr erfolgreich anzusehen. Seit Jahren besteht jedoch ein Missverhältnis zwischen ansteigender Anzahl der Wartenden auf der Herztransplantationsliste und den begrenzt zur Verfügung stehenden Spenderorganen. Passagere oder permanente Linksherz-Assist-Systeme werden weltweit in zunehmendem Maße als eine Alternative zur Transplantation (oder zur Überbrückung der Wartezeit auf eine solche Operation) zur Anwendung gebracht.

Trotz dieser im Einzelfall sehr effizienten Behandlungsmöglichkeiten ist die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz auch heute noch ungünstig {1, 4}. So liegt die 1-Jahresletalität von 9-12% bei Patienten im NYHA-Stadium II und III {22}. Auch jüngste Daten aus einer echokardiografischen Verlaufsuntersuchung über 5-9 Jahre an über 6.000 englischen Patienten haben diese Daten mit einer Sterblichkeit von 9% pro Jahr bestätigt {23}.

Die führenden Symptome der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind Dyspnoe und schnelle muskuläre Erschöpfung bei körperlichen Belastungen im Alltagsleben. Die Ausprägung dieser beiden Hauptsymptome nutzt man zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung in der international anerkannten Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) {24}, wobei eine Einstu-

fung der Leistungsfähigkeit in Stadien I-IV entsprechend des Auftretens der klinischen Beschwerden bei stärkerer oder leichter körperlicher Belastung bzw. in Ruhe erfolgt. Dem Charakter nach ist diese Klassifikation jedoch subjektiv geprägt, sowohl von Seiten des Untersuchers als auch durch den Patienten. Es besteht nur eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchern {25}. Die fehlende Korrelation zwischen der ergometrisch bestimmbar körperlichen Belastbarkeit und den in Ruhe bestimmten hämodynamischen Größen wie Herzminutenvolumen, linksventrikulärer Füllungsdruck und Auswurfraction bei chronisch herzinsuffizienten Patienten ist somit gut verständlich {26, 27}. Trotz dieser Einschränkungen wird die NYHA-Klassifikation auch heute noch zur Charakterisierung der körperlichen Limitierung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (und auch vielen anderen Erkrankungen) weltweit verwendet. Es hat sich jedoch insbesondere in der Kardiologie durchgesetzt, die Patienten zusätzlich durch hämodynamische und echokardiografische Parameter genauer zu beschreiben. Anzumerken ist, dass die unter Ruhebedingungen invasiv und echokardiographisch gewonnenen hämodynamischen Funktionsparameter keinen oder einen nur sehr geringen prädiktiven Wert bezüglich der körperlichen Belastbarkeit aufweisen {26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40}.

Etwa seit Anfang der 80er Jahre wurden u.a. die technischen und methodischen Grundlagen zur routinemäßigen klinischen Anwendung der Spiroergometrie (CPX) gelegt {31, 41}. Diese nichtinvasive Methode hat sich in den Folgejahren als unverzichtbarer Test zur Schweregradbeschreibung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entwickelt. Mittels der Spiroergometrie gelingt es, geringe, jedoch klinisch bereits bedeutsame Veränderungen im funktionellen Status des Patienten zu reflektieren.

Die Spiroergometrie beruht auf folgendem physiologischen Prinzip:

Die Muskeln sind während der Belastung fähig, Kohlenhydrate und Fette zur Energieerzeugung mit Sauerstoff zu kombinieren (sog. aerober Stoffwechsel). Kohlendioxid wird dabei als Nebenprodukt erzeugt und ist ein Maß des Energieverbrauches. Bei normaler Belastungsreaktion kommt es zu einer Zunahme der Blutzirkulation, die Sauerstoff dem arbeitenden Muskel zuführt und Kohlendioxid abträgt. Ein erhöhter Bedarf an sauerstoffangereichertem Blut wird durch erhöh-

tes Herzzeitvolumen (durch Steigerung der Herzfrequenz und/oder Erhöhung des Schlagvolumens) realisiert.

Die Sauerstoffaufnahme des Organismus steigt in Abhängigkeit von der Beanspruchung an, je nach Leistungsintensität und Wirkungsgrad. Bei kontinuierlich zunehmender Leistung steigt die Sauerstoffaufnahme linear bis zu einem Höchstwert an und verläuft dann in Form eines Plateaus. In diesem Bereich nimmt die Differenz zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffaufnahme so schnell zu, dass akute Erschöpfung eintritt.

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist also ein pauschales Maß für die aerobe Leistungskapazität des Organismus und ein Produkt aus der maximalen arteriell-venösen Sauerstoffdifferenz und Herzleistung. Sie ist abhängig von Alter und Geschlecht.

Mit der Zunahme des Herzzeitvolumens muss auch die Ventilation zunehmen, um die durch das Gefäßsystem zirkulierende erhöhte Blutmenge mit Sauerstoff zu sättigen und die entsprechend angestiegene Menge Kohlendioxid, die in die Lungen gebracht wird, zu eliminieren.

Während dynamischer Arbeit steigt das Atemzeitvolumen - bedingt durch einen Anstieg von Atemzugvolumen und/oder Atemfrequenz - proportional zur Sauerstoffaufnahme an. Dieses proportionale Verhalten von Sauerstoffaufnahme und Atemzeitvolumen wird auf eine Steuerung durch stoffwechselabhängige Muskelrezeptoren zurückgeführt. Bei schwerer Arbeit steigt das Atemzeitvolumen deutlich überproportional zur Sauerstoffaufnahme an, da das im Muskel gebildete Laktat über eine metabolische Azidose als zusätzlicher Atmungsantrieb wirkt. Die metabolische Azidose wird somit teilweise respiratorisch kompensiert.

Bei ansteigender ergometrischer Leistung wird diejenige Leistung bestimmt, bei der die Laktatkonzentration im Blut Werte von 4 mmol/l überschreitet. Sie wird als anaerobe Schwelle bezeichnet {42}. An diesem Punkt wechselt das Muskelgewebe zum anaeroben Metabolismus als eine zusätzliche Energiereserve, d.h. zur Unterstützung der durch den aeroben Mechanismus unzureichenden ATP-Erzeugung steigt die anaerobe Glykolyse an. Milchsäure wird durch das Bikarbonatsystem sowohl im Muskel als auch im Blut gepuffert. Es fällt eine erhöhte Blutlaktatkonzentration an. Dies führt zum vermehrten Anfall von Kohlendioxid, das durch die Lungen abgeatmet wird. Die Gesamtventilation steigt an diesem

Punkt ebenfalls nichtlinear an, stimuliert durch die ansteigende Kohlendioxidabgabe. Die Gesamtventilation nimmt überproportional im Vergleich zur Sauerstoffaufnahme zu. Dies bedingt ein Ansteigen des endexpiratorischen Sauerstoffpartialdruckes. Da Gesamtventilation und Kohlendioxidabgabe zur selben Zeit zunehmen, liegt keine Änderung des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruckes an der anaeroben Schwelle vor. Kurz zusammengefasst entspricht also die anaerobe Schwelle der Intensität der Belastung, bei der die Kohlendioxidabgabe wegen der erhöhten Laktatproduktion stärker ansteigt als die Sauerstoffaufnahme. Die anaerobe Schwelle liegt typischerweise im Bereich von 50-70% der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Die bei der Spiroergometrie gemessene Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_2$  AT) sowie die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  max.) sind einerseits gut reproduzierbar {31, 35, 41, 43, 44} und gelten andererseits als anerkannte Standardkriterien zur Einschätzung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz {26, 31, 35, 36, 38, 45, 46, 47, 48}.

Diesen Sachverhalt reflektierend, hat sich über lange Zeit die sogenannte Weber-Klassifikation etabliert, die auf der  $VO_2$  max. unter Belastung basiert. Hierzu wurden in Analogie zur NYHA-Klassifikation folgende vier funktionelle Klassen definiert:

Klasse A:  $VO_2 > 20$  ml/(min x kg)

Klasse B:  $VO_2$  16-20 ml/(min x kg)

Klasse C:  $VO_2$  10-15 ml/(min x kg)

Klasse D:  $VO_2 < 10$  ml/(min x kg)

Die beiden genannten Parameter der Sauerstoffaufnahme wurden und werden auch aktuell zur Beurteilung von Therapieeffekten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz genutzt {45, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56}. So wurde zur Beschreibung des Effektes der Resynchronisationstherapie u.a. eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme sowie Verlängerung der Belastungszeit in der Verumgruppe gegenüber der Plazebogruppe dokumentiert {57}. Spiroergometrische Parameter wurden auch zur Analyse der Effizienz einer dreimonatigen Gabe von Erythropoetin bei chronisch herzinsuffizienten Patienten genutzt {58}.



Neben der Einschätzung der Therapieeffekte dienen diese spiroergometrischen Parameter auch als Prognoseindikatoren bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz {37, 59, 60, 61, 62, 63}. Historisch gesehen wurde insbesondere die  $VO_2$  max. zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes für die Anmeldung zur Herztransplantation genutzt. Hintergrund ist, dass eine Vielzahl von Arbeiten zeigen konnte, dass bei einem Grenzwert von 10-12 ml/(kg x min) Sauerstoffaufnahme die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auch unter optimierter konservativer Therapie gegenüber denen, die eine Herztransplantation erhielten, deutlich reduziert ist {64}. Erst etwa ab einer  $VO_2$  max. von >14 ml/(kg x min) ist die 1-Jahres-Überlebensrate von herzinsuffizienten Patienten ähnlich der von Patienten mit Herztransplantation {65}. Aufgrund dieser Daten galt lange Zeit eine  $VO_2$  max. von <10 ml/(kg x min) als akzeptierte Indikation für eine Herztransplantation {64, 66}.

Eine Einschränkung des Aussagewertes der  $VO_2$  max. liegt in der Möglichkeit der Beeinflussung dieses Parameters durch vorzeitigen Abbruch der Untersuchung und somit nicht vollständig erreichter, d. h. nur submaximaler Sauerstoffaufnahme. Das Maß der Ausbelastung des Patienten ist bedingt durch die Motivation des Patienten (Ausbelastung bedeutet „Mühsal“ für den Untersuchten), die Erfahrung des Untersuchers (z.B. Angst vor Komplikationen bei Herzkranken unter hohen Belastungen, Fähigkeit des Einschätzens der Beanspruchungsgrenze des jeweiligen Patienten und des aktuellen Verlaufes der Kreislauf- und spiroergometrischen Parameter), das Kennen der Untersuchungsmethode durch den Patienten (u.a. koordinative Beanspruchung im Zusammenhang mit dem Gerät, Akzeptanz der Maske etc.), peripher bedingte Limitierungen wie z. B. Claudicatio intermittens oder Gelenkerkrankungen, den genutzten Protokolltyp, das verwendete Untersuchungsgerät (Laufband oder Fahrrad) sowie den Trainingszustand des Patienten {30, 39, 67, 68, 69}. So zeigten beispielsweise Studien an gesunden Probanden, dass die erreichte  $VO_2$  max. während einer Belastung auf dem Fahrrad 5-10% geringer ist als auf dem Laufband {70}. Zu den häufig genutzten Untersuchungsprogrammen zählen die Protokolle nach Bruce oder Naughton (s.u.) mit Steigerung der Belastung alle 2-3 Minuten durch Erhöhung der Geschwindigkeit oder/und Veränderung des Steigungswinkels des Laufbandes.

Der Trainingszustand bzw. die Ausdauer beinhaltet die Fähigkeit, eine vorgegebene Leistung über einen bestimmten Zeitraum durchhalten zu können und hängt von der statischen und dynamischen Muskelkraft sowie der Flexibilität der willkürlich möglichen Bewegung und natürlich von der psychischen Leistungsfähigkeit für eine spezifische Aufgabe ab. Herzinsuffizienz führt häufig zu einer körperlichen Inaktivität, die wiederum zu einer Dekonditionierung der Skelettmuskulatur und zur Imbalance der autonomen kardiovaskulären Steuerung führt (Aktivierung des adrenergen Systems, vagale Aktivität, Baroreflexaktivität, Herzfrequenzvariabilität). Bei mehrfachen Belastungen zeigt sich ein gewisser Trainingseffekt mit Verbesserung der Belastungstoleranz, was bei Patienten mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz gezeigt wurde {67}.

Die Problematik einer unzureichenden Ausbelastung der Patienten und der damit in Verbindung stehenden Variabilität der maximalen Sauerstoffaufnahme wird in der praktischen Anwendung durch die Verwendung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_2$  AT) umgangen. Die  $VO_2$  AT ist ein mitarbeitsunabhängiger Parameter und zudem auch bei submaximaler Ausbelastung zu erheben. Die beiden Parameter der Sauerstoffaufnahme stehen in einer engen Korrelation {64, 71}. Folgerichtig konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass die  $VO_2$  AT in vergleichbarer Weise wie die  $VO_2$  max. zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz geeignet ist {72}. Methodische Probleme der anaeroben Schwelle bestehen in der Schwierigkeit, diese anhand der verschiedenen nichtinvasiven Kriterien präzise zu definieren {43, 73, 74}. Die überwiegend genutzte Methode zur Bestimmung der anaeroben Schwelle ist die V-slope-Methode {75}: Auf der x-Achse wird  $VO_2$  und auf der y-Achse  $VCO_2$  aufgetragen. Es findet sich ein Abschnitt mit geringer Steigung, der durch eine Gerade mit höherer Steigung abgelöst wird. Infolge der Laktazidose steigt  $VCO_2$  in Relation zu  $VO_2$  bei Erreichen der anaeroben Schwelle an. Im Schnittpunkt beider Steigungen identifiziert man die Laktazidoseschwelle und hat damit ein Maß für die anaerobe Schwelle.

In einigen Fällen kann die anaerobe Schwelle nicht eindeutig festgelegt werden, z.B. bei zu geringer Steilheit der Rampenbelastung oder zu geringer Belastbarkeit. Bei Patienten mit schwerer bronchialer Obstruktion steigt die Kohlendioxi-

dabgabe trotz Zunahme der Laktazidose mitunter nicht an, da der respiratorische Antrieb durch das vermehrt entstehende CO<sub>2</sub> infolge der gestörten Atemmechanik nicht durch eine adäquate Erhöhung der Gesamtventilation und damit VCO<sub>2</sub> beantwortet werden kann. Die Variabilität der Bestimmung der anaeroben Schwelle zwischen unterschiedlichen Untersuchern wird kontrovers eingeschätzt {30, 44, 73, 74, 76}.

Aus den methodischen Besonderheiten der Parameter der Sauerstoffaufnahme ergab sich die Notwendigkeit zur Suche nach unbeeinflussbaren, objektiven spi-roergometrischen Parametern zur Beurteilung des Schweregrades sowie der Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Insbesondere durch die Nutzung der Spiroergometrie zur Erforschung der Dyspnoe als einem Hauptsymptom der chronischen Herzinsuffizienz wurde man zunehmend auf die Atemeffizienz als einen weiteren Parameter aufmerksam.

Die Atemeffizienz wird definiert als benötigte Gesamtventilation (VE) zur Elimination einer definierten Menge Kohlendioxid (1 Liter). Die wichtigste Determinante ist das Verhältnis von Ventilation und Perfusion (Übersicht 1).

### Übersicht 1: Darstellung wichtiger Parameter der Atemeffizienz

Parameter	Indikator für	Beeinflusst den
VE/VO <sub>2</sub>	Effizienz der Atmung	anaeroben Stoffwechsel anatomischen Totraum physiologischen Totraum Setpoint für CO <sub>2</sub>
VE/CO <sub>2</sub>	Effizienz der Atmung für Kohlendioxid	anatomischen Totraum physiologischen Totraum Setpoint für CO <sub>2</sub>
PET CO <sub>2</sub>	Effizienz der Lunge für die Atmung	Setpoint für CO <sub>2</sub>

Bei gesunden Personen verbessert sich die Atemeffizienz bei Belastung insbesondere durch die Abnahme der funktionellen Totraumventilation. Dagegen zeigen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter Belastung eine wesentlich höhere Ventilationssteigerung als Normalpersonen {31, 77, 78, 79, 80, 81, 82}.

Der für die belastungsinduzierte Hyperpnoe verantwortliche Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt {83, 84, 85}.

Zu den möglichen bisher bekannten Mechanismen zählen eine Minderperfusion der Atemmuskulatur und der zur Arbeit benötigten Skelettmuskulatur durch inadäquates Herzzeitvolumen und somit frühes Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels mit vermehrt anfallendem Laktat. Durch dessen Bikarbonatpufferung entstehendes Kohlendioxid muss über das Atemminutenvolumen abgeatmet werden.

Zusätzlich kommt es bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz während der Belastung früher als bei Normalpersonen zu einer Laktazidose {31, 82} und somit entsteht ein zusätzlicher Atemantrieb.

Durch chronisch-fibrotische Lungenveränderungen und verminderte Vitalkapazität als Folge der chronischen Linksherzbelastung mit konsekutiver Stauung {80, 82, 86} resultiert ein geringes Atemzugvolumen und nachfolgend kommt es zu einer erhöhten Atemfrequenz mit verstärkter, ineffektiver Ventilation des anatomischen Totraumes.

Weitere Ursachen für eine Hyperventilation unter Belastung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind die Aktivierung von pulmonalen juxtakapillären Rezeptoren {87, 88} sowie überaktive Reflexe der Chemo- und Ergorezeptoren {89, 90}.

Zusammenfassend resultiert ein erhöhter pulmonaler physiologischer Totraum {78, 82, 91, 92}, verursacht durch ein Ventilations-Perfusions-Mismatch {78} der Alveolen. Der pulmonal-arterielle Druck ist eine wichtige Determinante der Perfusion {93} und möglicherweise ein Faktor, der zur Erhöhung des physiologischen Totraumes beiträgt.

Die belastungsinduzierte Zunahme der Ventilation findet im Verhältnis von Gesamtventilation zur Kohlendioxidabgabe ( $V_{CO_2}$ ) ihren quantitativen Ausdruck {78}.

Da eine enge Korrelation und Linearität der Beziehung zwischen VE und  $V_{CO_2}$  besteht {31, 79, 81, 92}, wird überwiegend der Anstieg (slope) dieser Beziehung zur Charakterisierung der Atemeffizienz genutzt {28, 32, 94}.

Die Reproduzierbarkeit des slope von  $VE/VCO_2$  ist an einer kleinen Patientengruppe getestet worden {91}. Dieser Parameter weist eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung auf. Mit zunehmender Beeinträchtigung des Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhöht sich die (ineffektive) Ventilationssteigerung. Die Belastbarkeit korreliert, gemessen als maximale Sauerstoffaufnahme, invers mit dem Anstieg der Beziehung  $VE/VCO_2$  {31, 32, 79, 91, 94, 95}. In den letzten Jahren wurden neben dem  $VE/VCO_2$  slope auch der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck (PET  $CO_2$ ) bzw. der arterielle Partialdruck für  $CO_2$  als Parameter der Atemeffizienz unter Belastung genutzt. Dabei zeigt sich, dass diese Parameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eng mit der maximalen Sauerstoffaufnahme korrelieren bzw. sich invers zum  $VE/VCO_2$  slope und zum Verhältnis physiologischer Totraum/Tidalvolumen ( $VD/VT$ ) verhalten {96, 97, 98}.

Mehrere Untersuchungen haben darauf aufmerksam gemacht, dass die Atemeffizienz therapiebedingte Änderungen des klinischen Zustandes der chronisch herzinsuffizienten Patienten anzeigen kann. Dieses wurde nach Gabe eines ACE-Hemmers {99}, einer medikamentösen akuten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blockade {100} sowie des Phosphodiesterase-5-Hemmers Sildenafil {97} gezeigt.

Auch durch körperliches Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde eine verbesserte Atemeffizienz unter Belastung (d.h. niedrigeres  $VE/VCO_2$ -Verhältnis) erreicht {101}.

Zudem wurde die Bedeutung der Atemeffizienz unter Belastung zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch mehrere Arbeitsgruppen nachgewiesen {83, 102, 103, 104, 105}. So konnte u.a. gezeigt werden, dass herzinsuffiziente Patienten mit einem  $VE/VCO_2$  slope  $\leq 130\%$  des alters- und geschlechtsadaptierten Normalwertes ein signifikant besseres 1-Jahres-Überleben aufweisen als Patienten mit einem Wert  $>130\%$  {102}. Auch bei weitgehend erhaltener kardiopulmonaler Belastbarkeit (definiert als maximale Sauerstoffaufnahme  $>16$  ml/(kg x min) ist der  $VE/VCO_2$  slope  $>34$  ein prognostischer Indikator für das Auftreten kardialer Ereignisse {83, 104, 106}.

Aus methodischer Sicht ist die Nutzung des  $VE/VCO_2$  slopes zur Bewertung der Atemeffizienz unter Belastung durch lineare Regressionsanalyse auch bei sub-

maximaler Belastung möglich {91} und unabhängig von der Motivation des Patienten. Insgesamt ist die spiroergometrisch gemessene Atemeffizienz unter körperlicher Aktivität also ein geeigneter Parameter zur Beschreibung des Schweregrades und der Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Für die Erhebung der bisher genannten spiroergometrischen Parameter besteht die Notwendigkeit einer körperlichen Belastung des Patienten. Diese erforderliche körperliche Belastung kann jedoch von einem Teil der Patienten nicht oder nur unzureichend erbracht werden (u.a. Patienten im NYHA-Stadium IV, bei Komorbidität mit einer schweren peripher-arteriellen Verschlusskrankheit, einer Restparese bei einem Zustand nach Apoplexie, bei neurologischen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, bei ausgeprägter Kachexie oder erhöhter Sturzgefährdung (Erkrankung des Gleichgewichtsorganes, Demenz) sowie bei Hüft- oder Kniegelenksendoprothesen).

Es besteht daher der klinische Bedarf nach spiroergometrischen Meßgrößen zur Beschreibung des Schweregrades und der Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, welche in Ruhe zu erheben sind.

Die in Ruhe gemessene Atemeffizienz könnte aus theoretischer Sicht ein geeigneter Parameter sein. Hintergrund ist eine Studie mit 30 herzinsuffizienten Patienten, die eine signifikante Korrelation des Verhältnisses  $VE/VCO_2$  in Ruhe mit dem Verhältnis physiologischer Totraum/Tidalvolumen fand. Somit wurde die Hypothese eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses der Alveolen in Ruhe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz postuliert {107}. Das Vorhandensein eines primären Hyperventilationsmechanismus bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird durch die Feststellung bestätigt, dass das arterielle  $pCO_2$  bei Patienten mit erhöhtem  $VE/VCO_2$  slope niedriger ist. Das arterielle  $pCO_2$  hat also eine spezielle Verbindung zum  $VE/VCO_2$  slope. Die Daten bestätigen zudem, dass es die alveoläre Komponente ist, die hauptsächlich zur hohen Ratio physiologischer Totraum/Tidalvolumen beiträgt. Der hohe  $VE/VCO_2$  slope resultiere somit aus einer Kombination von erhöhter Ventilation des physiologischen Totraumes (die mit beeinträchtigter pulmonaler Hämodynamik zusammenhängt) und gesteigerter Hyperventilation.

## 2. Zielstellung

Das Ziel der Studie bestand in der Bestimmung der Atemeffizienz in Ruhe sowie der Prüfung der Einsatzmöglichkeiten dieses neuen Parameters bei der Diagnostik und Prognoseeinschätzung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Durch Messung der Atemeffizienz, sowohl ausgedrückt als Verhältnis der Ventilation zur Kohlendioxidabgabe ( $VE/VCO_2$ ) bzw. des slope dieser Beziehung als auch als endexpiratorischer Kohlendioxid- bzw. Sauerstoffpartialdruck (PET  $CO_2$ , PET  $O_2$ ), sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Unterscheidet sich die in Ruhe bestimmte Atemeffizienz der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von der bei gesunden Personen in Ruhe gemessenen Atemeffizienz?
2. Welche Parameter der Ruheatemeffizienz erlauben eine Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der chronischen Herzinsuffizienz?
3. Welche Beziehung besteht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen der unter Belastung und der in Ruhe gemessenen Atemeffizienz?
4. Kann mit Hilfe der Ruheatemeffizienz eine Aussage zur Prognose der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz getroffen werden?

### **3. Methodik**

#### **3.1. Patienten und Probanden**

Alle in die Studie zur Bestimmung der Atemeffizienz in Ruhe eingeschlossenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz befanden sich im Zentrum für Innere Medizin 13, Schwerpunkt Kardiologie, der Universitätsklinik Charité, Campus Mitte, in ambulanter oder stationärer Betreuung.

Die chronische Herzinsuffizienz wurde anhand

- klinischer (Ermüdbarkeit, Dyspnoe, körperliche Belastbarkeit, Nykturie, Hepatomegalie, Ödeme, Venenstauung, Zyanose, 3. Herzton, Herzrhythmus etc.),
- radiologischer (Herzgröße und -silhouette, interstitielles Ödem/Kerley-B-Linien) und
- echokardiographischer bzw. invasiv erhobener Kriterien (systolische und diastolische Diameter des linken Ventrikels, Ejektionsfraktion, Regurgitationsvolumina) gesichert.

Diese Befunde mussten über mehr als 6 Monate bestehen und in den letzten 3 Wochen vor Einbeziehung in die Untersuchung durften keine Änderungen der Therapie erfolgen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit relevanten pulmonalen Erkrankungen sowie neuro-muskulärer Komorbidität.

Als Einschlusskriterien der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz galten

- a) eine auf dem Laufband ermittelte maximale Sauerstoffaufnahme unter 25 ml/(kg x min), sowie
- b) ein echokardiographisch gemessener linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) größer bzw. gleich 57 mm oder eine im Linksherzkatheter bzw. in der Echokardiographie festgestellte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von weniger als 45%.

117 Männer und 25 Frauen mit chronischer Herzinsuffizienz erfüllten die genannten Studienanforderungen (Tabelle 1).



**Tabelle 1: Charakteristika der Patienten mit CHF**

<b>Charakteristika</b>	<b>Wert</b>
Anzahl der Patienten	142
Mittleres Alter (in Jahren) (Schwankungsbreite)	51,6+/-10 (21-73)
<b>Geschlecht</b>	
männlich	117
weiblich	25
<b>Grundkrankheiten</b>	
Dilatative CMP	66
Koronare Herzkrankheit	69
Sonstige	7
<b>Nebenerkrankungen</b>	
Arterielle Hypertonie	39
Diabetes mellitus	21
Hyperlipidämie	64
NYHA I	8
NYHA II	45
NYHA III	78
NYHA IV	11
Raucher	88
LVEF (Median)	27 %

Die NYHA - Klassifikation, wurde durch die betreuenden Ärzte unabhängig und vor Studieneinschluss bestimmt.

Bezüglich des Herzrhythmus wiesen

- 19 Patienten eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und
- vier einen schrittmachergetriggerten Herzrhythmus auf.

Bei allen anderen lag Sinusrhythmus vor.

Die Medikation beinhaltete, bei den Patienten zu

- 89% ACE - Hemmer,
- 69% Diuretika,
- 56% Digitalis,
- 67% Nitrate,
- 30% Antikoagulantien,

- 31% Acetylsalicylsäure,
- 10% Kalziumantagonisten sowie
- 6% Antiarrhythmika.

Es wurden für die Studie keine Veränderungen an der für den einzelnen Patienten üblichen Medikamenteneinnahme vorgenommen.

Alle Patienten wurden bezüglich ihres Krankheitsverlaufes entweder in der Klinikambulanz oder durch direkten telefonischen Kontakt mit dem Patienten oder seinem Hausarzt nachverfolgt.

Die Untersuchungen fanden im Zeitraum Juni 1993 bis November 1996 statt.

Die gesunden Kontrollpersonen (N= 62; 28 weiblichen Geschlechts; mittleres Alter 34 Jahre [Range 18 – 66]) gehörten überwiegend zum medizinischen Personal der Klinik. Sowohl anamnestisch als auch in der klinischen Untersuchung zeigten sich bei den Probanden keine Hinweise für kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen; sie wiesen eine normale Lungenfunktion und ein unauffälliges Ruhe-EKG auf und nahmen keine Medikamente ein. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotingebrauch, Übergewichtigkeit und Trainingsmangel stellten keine Bewertungskriterien dar.

Patienten und Probanden wurden über den Ablauf der spiroergometrischen Untersuchung umfassend informiert und erklärten sich mit der Durchführung einverstanden. Sie trugen bequeme Kleidung und laufsichere Schuhe. Alle Untersuchten wurden gebeten, im Zeitraum von 4 Stunden vor der Untersuchung nicht zu rauchen.

## **3.2. Methoden**

### **3.2.1 Datenerhebung**

Die Erhebung der Patientencharakteristika erfolgte im Rahmen der medizinischen Betreuung der Patienten durch direkte Befragung sowie Analyse der Patientendokumentation. Aus diesen Daten wurden die Einschlusskriterien bestimmt.

Die Probanden wurden konsekutiv durch direkten persönlichen Kontakt rekrutiert und bei Einverständnis einer gezielten medizinischen Untersuchung zum Ausschluss von Kontraindikation für eine Belastungsuntersuchung unterzogen.

Die gewonnenen Daten sowohl der Patienten als auch der Probanden wurden in entsprechend konfigurierte Datenblätter des verwendeten Statistikprogramms übertragen.

### **3.2.2 Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie wurde mit Hilfe eines Systems von Medical Graphics durchgeführt. Die Messung der Atemgase in Ruhe und unter Belastung erfolgte, während die Personen über eine Rudolph-Maske atmeten. Dieses ermöglichte die Trennung der Expirationsluft von der Raumluft.

Das Atemminutenvolumen wurde mittels eines Pneumotachographen (Rotationsturbine mit linearem Fluss zwischen 3 und 600 l/min) bestimmt. Durch eine 3 l Eichspritze wurde mit unterschiedlichen Flüssen die Eichung von Fluss und Volumen vorgenommen.

Feine Polyethylenleitungen saugen hierbei zur Messung der Atemgaskonzentrationen die Atemgase von der Maske ab und transportierten diese zu den Detektoren. Hochtemperaturzirkoniumzellen ermitteln den Sauerstoff elektrochemisch; Kohlendioxid wird mittels Infrarotmethode gemessen. Die Eichung der Gasdetektoren erfolgt mit Eichgasen.

Alle Messungen werden Atemzug für Atemzug durchgeführt. Auch Schwankungen der Gaskonzentrationen innerhalb eines Atemzuges werden evaluiert. Die Mengen des aufgenommenen Sauerstoffs und des abgegebenen Kohlendioxids errechneten sich aus den Gaskonzentrationen und dem Atemminutenvolumen. Korrekturen entsprechend der aktuellen Raumtemperatur, der Luftfeuchte und des Luftdrucks werden computergesteuert berücksichtigt.

Für die symptomlimitierte Belastung nutzten wir ein programmierbares Laufband. Das verwendete modifizierte Programm nach Naughton {31, 108} bestand aus jeweils 2 Minuten dauernden Stufen steigender körperlicher Anforderung (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Modifiziertes Naughton-Protokoll**

Zeit (in Minuten)	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-14	14-16	16-18	18-20	20-22	22-24	24-26
Geschwindigkeit (km/h)	1,6	2,4	3,2	3,2	3,2	4,8	4,8	4,8	4,8	5,5	5,5	5,5	5,5
Steigung (in %)	0	0	3,5	7	10,5	7,5	10	12,5	15	14	16	18	20

In stehender Position erfolgten vor und während der Belastung sowie in der nachfolgenden Erholungsphase kontinuierliche EKG-Ableitungen und pulsoxy-metrische Messung der Sauerstoffsättigung am Finger sowie regelmäßig alle 2 Minuten Blutdruckkontrollen.

Kurz vor Beginn der Spiroergometrie führten wir bei allen Patienten einen Atemstoßtest zur Beurteilung der forcierten Einsekundenkapazität durch.

Die Patienten belasteten sich, bis starke Erschöpfung oder Dyspnoe ein weiteres Fortsetzen des Tests verhinderten. Neben der subjektiven Symptomatik der Patienten bzw. Probanden galten als Abbruchgrund die Kriterien nach Braunwald {109}:

- Abfall des systolischen Blutdruckes  $>10$  mm Hg vom Ausgangsblutdruck trotz ansteigender Belastung und begleitet mit anderen Ischämiehinweisen,
- mäßig starke Angina pectoris,
- Zeichen für heftige Durchblutungsstörungen (Zyanose oder Blässe),
- zunehmende zentralnervale Symptome (Gangstörungen, Präsynkopen, Schwindel),
- anhaltende ventrikuläre Tachykardie,
- ST-Hebung  $> 1,0$  mm,
- technische Schwierigkeiten in der EKG - oder systolischen Blutdrucküberwachung.

Als weitere Abbruchkriterien galten:

- Abnahme der Herzfrequenz unter Belastung,
- progredienter systolischer Blutdruckabfall unter Belastung,
- überschießender Blutdruckanstieg  $\geq 250/130$  mm Hg,

- neu aufgetretene AV-Blockierungen,
- neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder ventrikuläre Tachykardien  $\geq 5$  Schläge sowie
- horizontale ST-Streckensenkungen  $>0,3$  mV.

Bei allen Patienten und Probanden wurden in Ruhe und unter Belastung der endexpiratorische Partialdruck für Kohlendioxid (PET CO<sub>2</sub>) und für Sauerstoff (PET O<sub>2</sub>) sowie das Verhältnis von Gesamtventilation (VE) zur Kohlendioxidabgabe (VCO<sub>2</sub>) als Parameter der Atemeffizienz gemessen. Die zur Kalkulation der Gesamtventilation notwendigen Größen wie Atemfrequenz und Tidalvolumina wurden apparativ Atemzug um Atemzug erfasst.

Die Ruhemessung der Atemeffizienz erfolgte in stehender Position über drei Minuten. Die Teilnehmer der beiden Studiengruppen hatten sich zuvor keiner schweren körperlichen Anstrengung ausgesetzt.

Obwohl die maximale Sauerstoffaufnahme als ein Sistieren der Sauerstoffaufnahme über mehr als eine Minute bei gleichzeitig ansteigender Kohlendioxidabgabe definiert wird, haben wir bei den Patienten auch eine maximale Sauerstoffaufnahme, die beträchtlich nach der anaeroben Schwelle liegt, jedoch ohne diese strengen Plateaukriterien zu erfüllen, akzeptiert. Hintergrund war, dass bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Plateaukriterien nur selten erreicht werden.

Zur Bestimmung der Atemeffizienz unter Belastung wurde die Ventilation (VE) unter Belastung gegen die Kohlendioxidabgabe (VCO<sub>2</sub>) geplottet. Dieser Plott liefert eine lineare Beziehung ( $r= 0.98-0.99$ ), der slope der Beziehung wird als Belastungsatemeffizienz bezeichnet. Der nichtlineare Teil dieses Verhältnisses nach Einsetzen der Azidose ging nicht in die Berechnung ein.

### **3.2.3 Statistische Analysen**

Die Ergebnisse wurden als Median, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Für Gruppenvergleiche wurde der Mann-Whitney U-Test oder die Varianza-

nalyse (ANOVA) verwendet (Analyse mittels Kruskal-Wallis ANOVA als Rank-Test, Vergleich der Einzelgruppen nach Dunns Methode). Die linearen Regressionsrechnungen wurden nach Bravais-Pearson bzw. nach Spearman durchgeführt. Für die Errechnung des Risikos für die Mortalität im Beobachtungszeitraum wurde die hazard ratio nach dem Cox-Modell kalkuliert. Die Darstellung der Überlebenskurven erfolgte unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede bei einem Wert von  $p < 0,05$  betrachtet.

## 4. Ergebnisse

Dyspnoe war bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das führende Symptom, das zur Beendigung des Belastungstests zwang, gefolgt von Angina pectoris, muskulärer Erschöpfung und unspezifischen Symptomen wie Schwindel und Angst. Die Kontrollprobanden belasteten sich alle bis zum Erreichen der Erschöpfung.

Ein Gruppenvergleich der beiden häufigsten Grunderkrankungen (dCMP und KHK) ergab hinsichtlich der Ergebnisse der Belastungsuntersuchung keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf anaerobe Schwelle, maximale Sauerstoffaufnahme und slope (Daten nicht dargestellt). Daher wurden für alle weiteren Betrachtungen die jeweiligen Grunderkrankungen nicht gesondert ausgewertet.

### 4.1. Ruheatemeffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich mit gesunden Probanden

Für alle drei Parameter der Ruheatemeffizienz wurden signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und den gesunden Probanden ermittelt (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Darstellung der Ruheatemeffizienz bei Probanden und Patienten**

Parameter der Ruheatemeffizienz	Probanden N = 62	Patienten N = 142
PET O <sub>2</sub>	118 ± 5	119 ± 4*
PET CO <sub>2</sub>	36 ± 4	33 ± 3 *
VE/VCO <sub>2</sub>	52 ± 11	64 ± 15 *

\* p<0,05 vs. Probanden

### 4.2. Ruheatemeffizienz bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden

Zur Erzielung deutlicherer Ergebnisse im Vergleich der Ruheatemeffizienz wurde eine Gruppierung von Patienten und Probanden vorgenommen. Die Patienten

wurden dabei nach NYHA-Klassen in die Gruppe mit leichter (NYHA I und II) und mit schwerer Herzinsuffizienz, entsprechend NYHA III und IV, eingeteilt (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Darstellung der Ruheatemeffizienz in den Untersuchungsgruppen**

Parameter der Ruheatemfrequenz	Kontrollgruppe N = 62	NYHA I-II N = 53	NYHA III-IV N = 89
PET O <sub>2</sub>	118 ± 5	117 ± 5	121 ± 7 */#
PET CO <sub>2</sub>	36 ± 4	34 ± 3 *	32 ± 4 */#
VE/VCO <sub>2</sub>	52 ± 11	62 ± 13 *	68 ± 18 *

\* p<0,05 vs. Kontrollgruppe

# p<0,05 vs. NYHA I-II

Dabei ergab sich folgendes Bild: Die für beide Gruppen der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ermittelte Ruheatemeffizienz, gemessen als PET CO<sub>2</sub> und VE/VCO<sub>2</sub>, war gegenüber den gesunden Probanden signifikant vermindert.

Interessanterweise zeigten sich für die PET O<sub>2</sub> keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit leichtem Schweregrad der Erkrankung.

Zudem wurden keine signifikanten Unterschiede der Ruheatemeffizienz zwischen den beiden Patientengruppen bei Verwendung des Parameters VE/VCO<sub>2</sub> nachgewiesen.

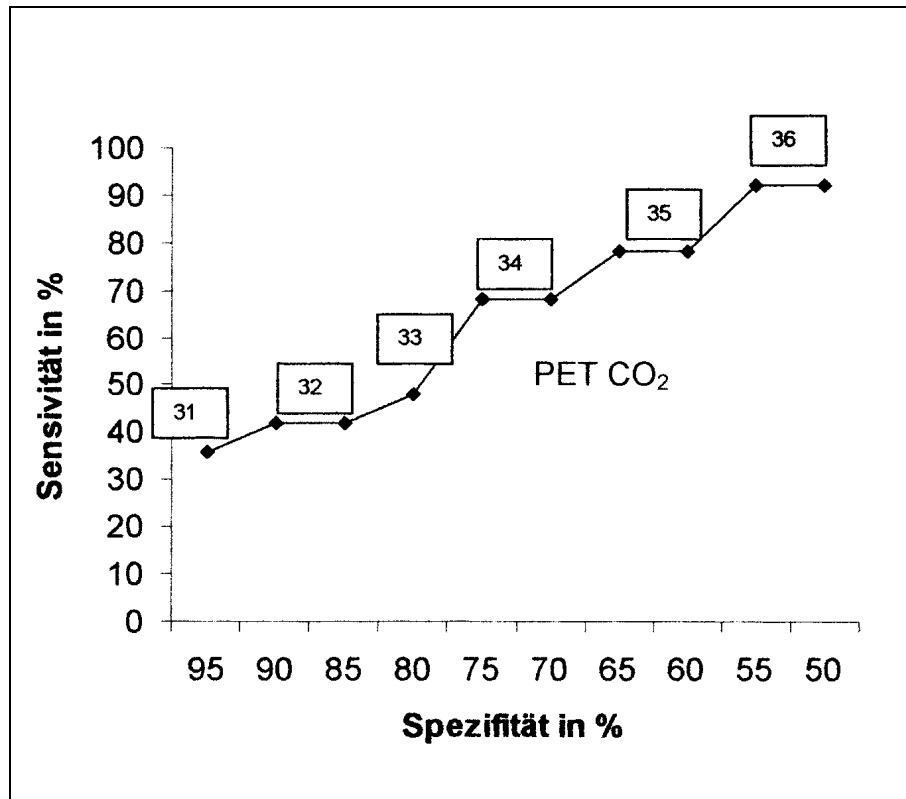
Somit kann zusammengefasst werden, dass die anhand der PET CO<sub>2</sub> ermittelte Ruheatemeffizienz die drei untersuchten Gruppen am Besten trennt.

Die PET O<sub>2</sub> kann jedoch zumindest die Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung differenzieren.

Im Weiteren wurde untersucht, welcher zahlenmäßige Wert der Ruheatemeffizienz (anhand der PET CO<sub>2</sub>) für praktische Belange ausreichend für die Trennung (bzw. Unterscheidung) zwischen gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist.



Die Abbildung 1 deutet darauf hin, dass aus statistischer Sicht der Wert von 34 mm Hg am ehesten geeignet ist, gesunde Probanden und verschiedene Patientengruppen zu differenzieren.



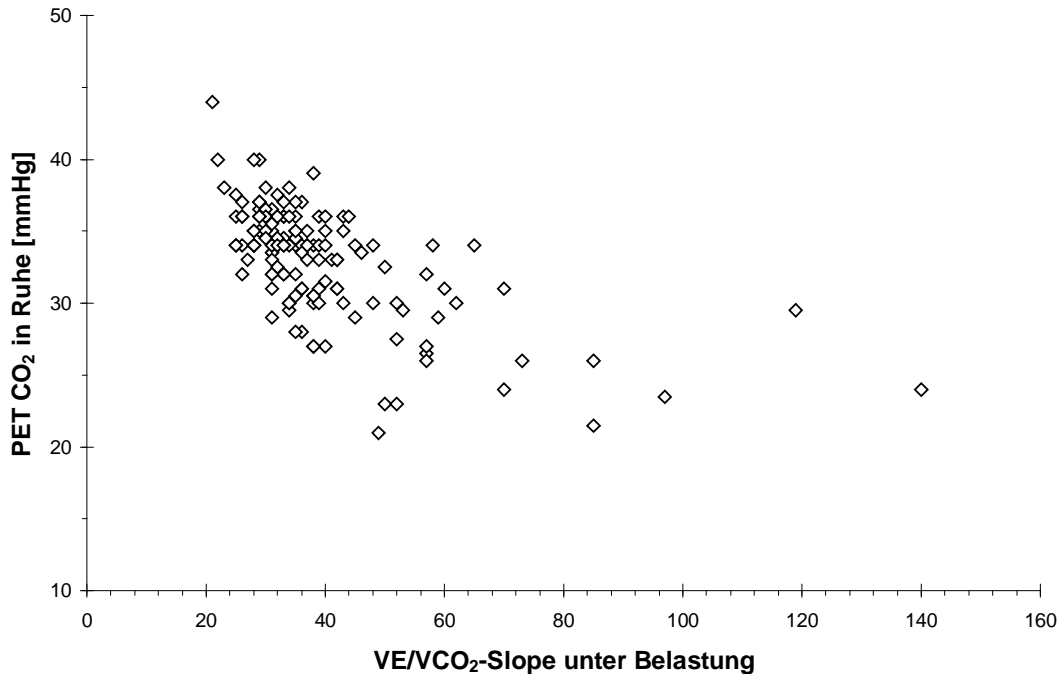
**Abbildung 1: Darstellung des Verhältnisses von Sensitivität und Spezifität für die Ruheatemeffizienz anhand der PET CO<sub>2</sub>**

#### **4.3. Beziehung zwischen Ruhe - und Belastungsatemeffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz**

Die bei 142 Patienten gemessene Ruheatemeffizienz (PET CO<sub>2</sub> bzw. PET O<sub>2</sub>) wird in ihrer Beziehung zur Atemeffizienz unter Belastung (VE/CO<sub>2</sub> slope) aufgezeigt (Abbildung 2).

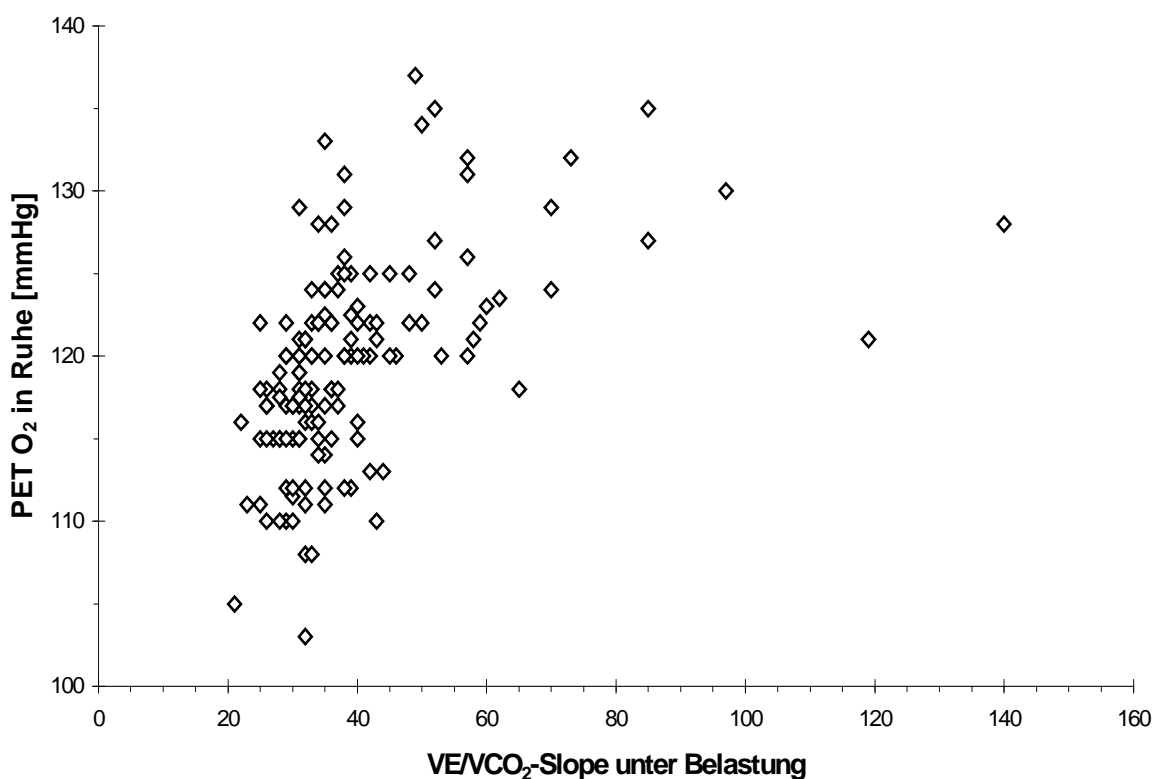
Die Darstellung zeigt, dass bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit zunehmend pathologischer Atemeffizienz unter Belastung (dargestellt anhand eines erhöhten VE/CO<sub>2</sub> slope) der Ruhewert der Atemeffizienz (anhand des PET CO<sub>2</sub> dargestellt) abfällt. Mittels einer Regressionsanalyse wurde diese Beziehung zwischen den genannten Parametern als signifikant bestimmt ( $p < 0.05$ ).

Somit deutet bei den untersuchten Patienten ein erniedrigter PET CO<sub>2</sub> in Ruhe auf eine pathologisch veränderte Atemeffizienz auch unter Belastung hin.



**Abbildung 2: Beziehung zwischen der Atemeffizienz in Ruhe und unter Belastung anhand des PET CO<sub>2</sub>**

Die Abbildung 3 weist darauf hin, dass bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit zunehmend pathologischer Atemeffizienz unter Belastung (dargestellt anhand eines erhöhten VE/VCO<sub>2</sub> slope) der Ruhewert der Atemeffizienz (anhand des PET O<sub>2</sub> dargestellt) ansteigt. Diese Beziehung der beiden Parameter ist unter Verwendung der Regressionsanalyse signifikant ( $p < 0.05$ ).



**Abbildung 3: Beziehung zwischen der Atemeffizienz in Ruhe und unter Belastung anhand des PET O<sub>2</sub>**

Somit deutet bei den untersuchten Patienten ein erhöhter PET O<sub>2</sub> in Ruhe auf eine pathologisch veränderte Atemeffizienz auch unter Belastung hin.

#### **4.4. Die Ruheatemeffizienz als Prognoseparameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz**

Um die Wertigkeit der Ruheatemeffizienz zur Beschreibung der Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen, wurde eine Beobachtung der Patienten über einen Zeitraum von im Median 16,5 Monaten (range 1- 39) vorgenommen.

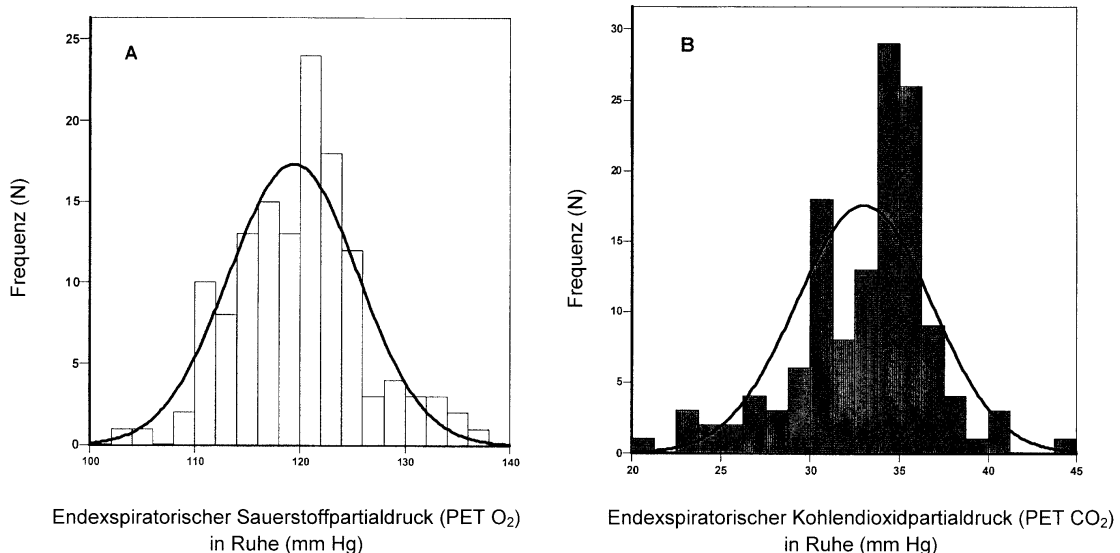
Insgesamt acht Patienten konnten im Verlauf nicht mehr kontaktiert werden, so dass nur 134 Patienten in die Auswertung der Prognose eingeschlossen wurden. Von diesen starben 32 Patienten im Zusammenhang mit der kardialen Grunderkrankung. Wesentliche Patientencharakteristika der verstorbenen und überlebenden Patienten sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Überlebens**

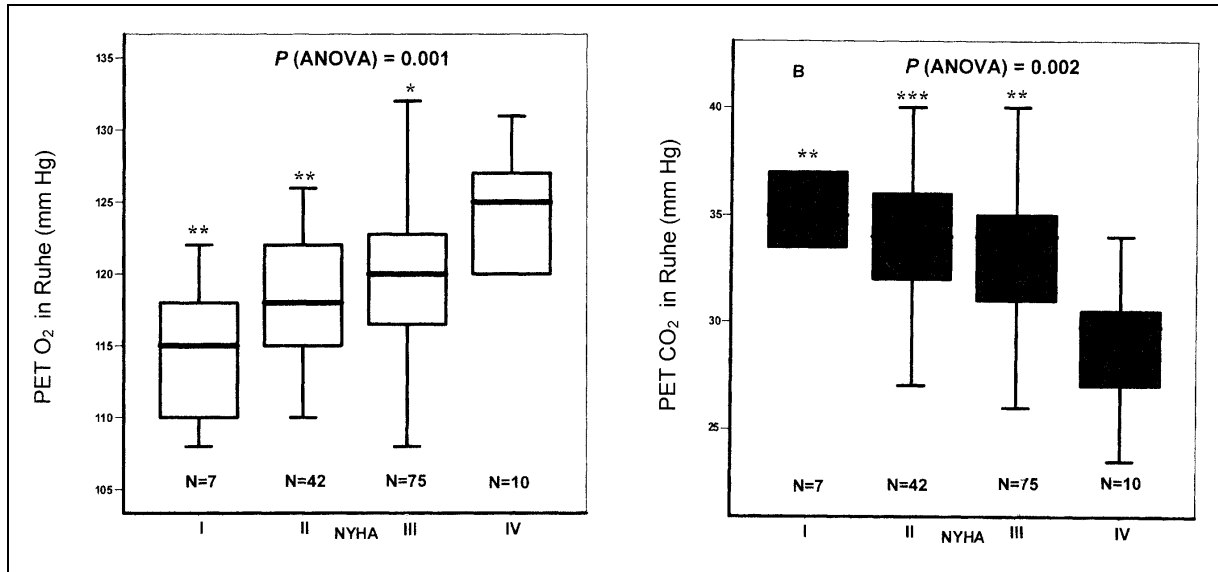
Charakteristika (Werte als mediane Interquartile (IQ) oder absolute und prozentuale Zahlen)	Überlebende (N = 102)	Verstorbene (N = 32)	p
Alter (in Jahren), IQ	53 (48-58)	53 (44-59)	0,783
Männer (N und %)	85 (83,3)	25 (78,1)	0,503
LVEF % (IQ)	27 (22-32)	23 (20-27)	0,003
Ischämische Kardiomyopathie (N und %)	52 (51,0)	14 (43,8)	0,475
NYHA III/IV (N und %)	59 (57,8)	22 (68,8)	0,271
Hypertonie (N und %)	25 (24,5)	7 (21,9)	0,760
Diabetes mellitus (N und %)	14 (13,7)	3 (9,7)	0,519
Hyperlipoproteinämie (N und %)	49 (48,0)	11 (34,4)	0,082

Dabei zeigen die Daten, dass die beiden Gruppen der Patienten sich signifikant lediglich anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion unterschieden ( $p=0,003$ ).

Die Verteilungen der Ruheatemeffizienz (anhand PET CO<sub>2</sub> und PET O<sub>2</sub>) wurden in der Abbildung 4 (A/B) dargestellt.

**Abbildung 4: Verteilungen der Ruheatemeffizienz**

In einem nächsten Schritt wurden die Werte der Ruheatemeffizienz für die verschiedenen NYHA-Klassen ausgewiesen (Abbildung 5 (A/B)).

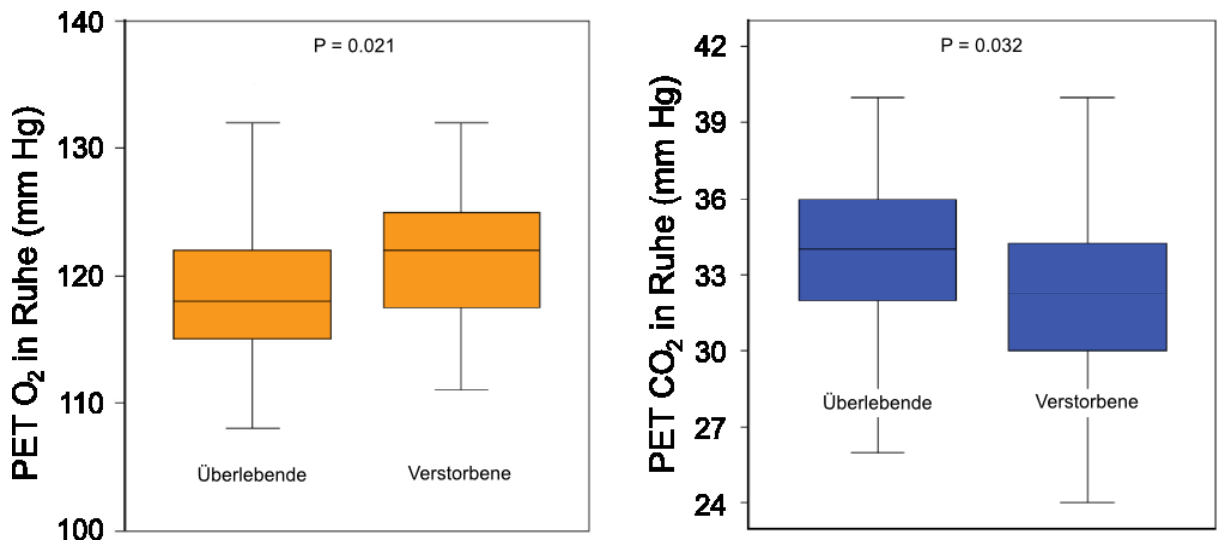


**Abbildung 5: Werte der Ruheatemeffizienz in den NYHA-Klassen**

Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede der NYHA-Klassen I-III gegenüber der Klasse IV mit einem Trend zum Anstieg der PET O<sub>2</sub> mit zunehmender NYHA-Klasse. Gegenätzlich zeigte sich ein Trend zum Abfall der PET CO<sub>2</sub> mit zunehmender NYHA-Klasse.

Die LVEF, als weiterer Parameter zur Charakterisierung des Schweregrades der CHF Patienten, zeigte lediglich eine schwache Korrelation zur PET O<sub>2</sub> ( $r = -0,179$ ;  $p = 0,039$ ) und keine signifikante Korrelation zur PET CO<sub>2</sub> ( $r = 0,150$ ,  $p = 0,085$ ).

Die Analyse der Werte der Ruheatemeffizienz hinsichtlich ihrer Verteilung bei den Überlebenden und Verstorbenen im Verlauf wurde in der Abbildung 6 ausgewiesen.

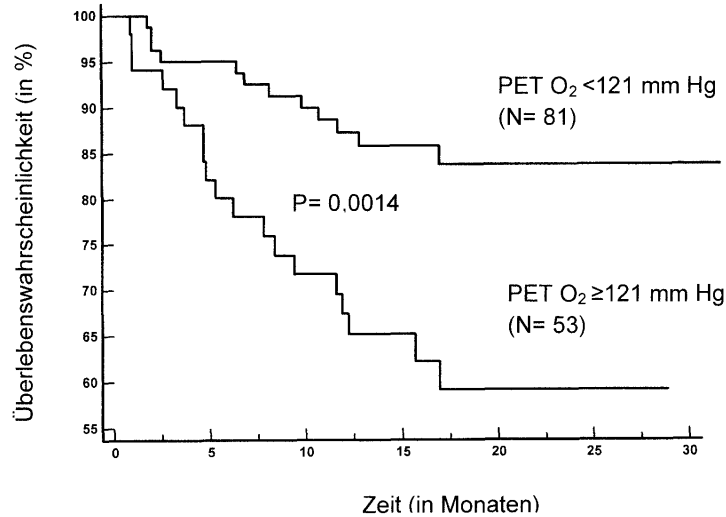


**Abbildung 6: Unterschiede der Werte der Ruheatemeffizienz bei Überlebenden und Verstorbenen chronisch herzinsuffizienter Patienten**

Dabei zeigt sich, dass sich beide verwendeten Parameter signifikant zwischen den Gruppen unterschieden. In den ROC-Analysen (nicht dargestellt) wurde als bester Wert zur Diskriminierung der Gruppen ein PET O<sub>2</sub> von 121 mm Hg und ein PET CO<sub>2</sub> von 31 mm Hg errechnet. Somit wurden diese beiden Grenzwerte als Grundlage für die Berechnungen in die COX Regressionsanalyse einbezogen. Diese Analyse zeigte, dass bei einem PET O<sub>2</sub> von  $\geq 121$  mm Hg eine erhöhte Mortalität im Beobachtungszeitraum mit einer hazard ratio von 2,93 (95% CI 1,43 – 6,01,  $p= 0,003$ ) zu erwarten war.

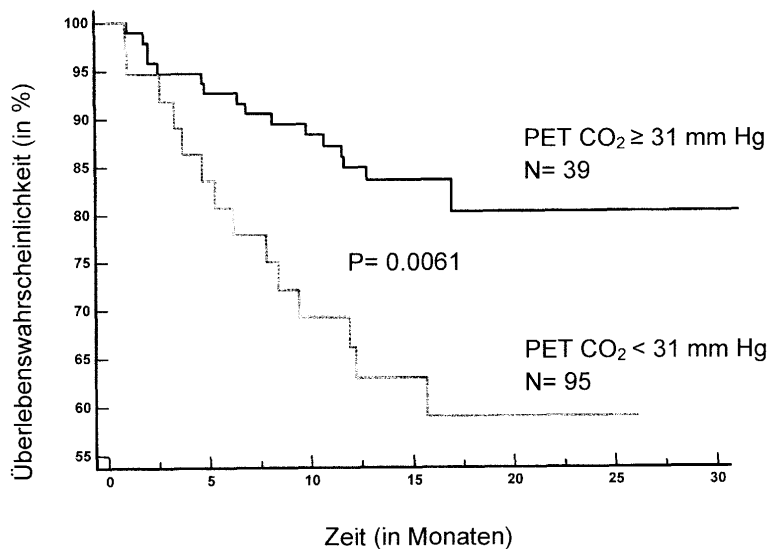
Bei einem PET CO<sub>2</sub>  $\leq 31$  mm Hg wurde eine erhöhte Mortalität im Beobachtungszeitraum mit einer hazard ratio von 2,47 (95% CI 1,23 – 4,97,  $p= 0,011$ ) ermittelt. Auch unter Einbeziehung verschiedener abhängiger Variablen (sog. Confounder) ergaben sich für beide Werte keine wesentlichen Verschiebungen des erhöhten Risikos.

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigten die Patienten mit einem PET O<sub>2</sub>  $\geq 121$  mm Hg eine Überlebensrate von 83,8% (Standardfehler 4,4%) gegenüber den Patienten mit einem Wert von 60,1% (Standardfehler 7,3%,  $p= 0,0014$ ) bei einem PET O<sub>2</sub>  $\leq 121$  mm Hg (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit herzinsuffizienter Patienten in Abhängigkeit von den Werten des PET O<sub>2</sub>**

Die vergleichbaren Werte bei Verwendung des PET CO<sub>2</sub> ≤ 31 mm Hg lagen bei einem Überleben von 80,3% (Standardfehler 4,4%) gegenüber 60,2% (Standardfehler 8,4%,  $p= 0,0061$ ) (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den Werten der PET CO<sub>2</sub>**

Für die beiden verwendeten Parameter zeigten die AUC der ROC-Kurven hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes zur Vorhersage des Überlebens der Patienten keine signifikanten Vorteile (Daten nicht gezeigt).

## 5. Diskussion

Der Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz, eine der häufigsten internistischen Erkrankungen, wird heute meistens noch subjektiv aufgrund anamnestischer Gesichtspunkte entsprechend der NYHA-Klassifikation funktionell eingeteilt. Die Spiroergometrie erlaubt hingegen eine objektivere Beurteilung, hat aber den Nachteil, dass die Untersuchung immer eine körperliche Belastung des Patienten voraussetzt. Ein nichtinvasives, belastungsfreies Verfahren zur Objektivierung fehlt bis heute.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine neue Diagnostikmethode zu validieren, die eine Objektivierung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz ohne Belastung ermöglicht.

Die untersuchte Gruppe von Patienten reflektierte in ihrer Zusammensetzung die häufigsten Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz. Diese sind auch heute noch die koronare Herzerkrankung, gefolgt von der dilatativen Kardiomyopathie. Die Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie bei den untersuchten Patienten war mit rund 50% etwas häufiger als in der Literatur angegeben {110}.

Die überwiegende Anzahl der Patienten waren Männer, was sich auch in allen anderen Studien mit chronisch herzinsuffizienten Patienten so darstellt.

Der Altersdurchschnitt der analysierten Patienten liegt im üblichen Erkrankungsalter wie in anderen anerkannten Herzinsuffizienzstudien {10, 14, 22, 62}. Gleiches gilt für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion {10}.

Die Medikation des Patientenkollektivs entsprach dem zum Zeitpunkt der Studierendurchführung üblichen Standard, d.h. fast alle Patienten erhielten ACE-Hemmer, wohingegen Beta-Blocker noch nicht in die medikamentöse Therapie integriert waren.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit lassen sich wie folgt diskutieren:

1. Es konnte anhand der untersuchten Patienten und Probanden gezeigt werden, dass sich die Atemeffizienz in Ruhe anhand der ausgewählten Parameter zwischen beiden Gruppen signifikant unterscheiden ließ. Die von uns an gesunden Probanden ermittelten Werte der PET CO<sub>2</sub> von  $36 \pm 4$  mm Hg sowie PET O<sub>2</sub> von



118 ± 5 mm Hg in Ruhe bestätigen die Befunde anderer Autoren, z.B. Wassermann (PET CO<sub>2</sub> 36 - 42 mm Hg, PET O<sub>2</sub> mindestens 90 mm Hg) {111} oder anderer Angaben, wie z.B. Simonton (PET CO<sub>2</sub> 41 mm Hg, PET O<sub>2</sub> 102 mm Hg) {43} bzw. PET CO<sub>2</sub> von 35,7 ± 3,9 mm Hg bei einer Untersuchung mit einer geringen Zahl Kontrollpersonen von Tanabe et al. {96}.

Für chronisch herzinsuffiziente Patienten wurden Parameter der Ruheatemeffizienz bisher nicht systematisch untersucht und kommen nur als Einzelwerte in wenigen Studien zur Darstellung (z. B. bei NYHA III PET CO<sub>2</sub> 24 mm Hg) {112}. Bei einer weiteren Studie wird offen gelassen, ob sich die Angaben bei undulierender Atmung von PET CO<sub>2</sub> 25 ± 2,7 bis 35 ± 2,1 mm Hg u. PET O<sub>2</sub> 121 ± 4,9 bis 101 ± 3,9 auf Ruhewerte oder eine frühe Phase der Belastung beziehen {113}. In Übereinstimmung mit anderen Autoren {77, 78, 114} konnte bei den untersuchten Patienten gezeigt werden, dass der Quotient aus Ventilation und Kohlendioxidabgabe in Ruhe bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verglichen mit dem Wert gesunder Probanden signifikant größer ist. Die in den oben aufgeführten Studien sowie in weiteren Erhebungen vereinzelt {45, 68, 95} ermittelten Werte für das Verhältnis VE/VCO<sub>2</sub> differieren jedoch von den hier gefundenen und lagen insgesamt in beiden in der vorgelegten Arbeit untersuchten Patientengruppen höher.

2. Die für beide Gruppen der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ermittelte Ruheatemeffizienz, gemessen als PET CO<sub>2</sub> und VE/VCO<sub>2</sub>, war gegenüber den gesunden Probanden signifikant vermindert. Interessanterweise zeigten sich für die PET O<sub>2</sub> keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit leichtem Schweregrad der Erkrankung. Zudem wurden keine signifikanten Unterschiede der Ruheatemeffizienz zwischen den beiden Patientengruppen bei Verwendung des Parameters VE/VCO<sub>2</sub> nachgewiesen. Somit kann zusammengefasst werden, dass die anhand der PET CO<sub>2</sub> ermittelte Ruheatemeffizienz die drei untersuchten Gruppen am Besten trennt. Die PET O<sub>2</sub> kann jedoch zumindest die Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung differenzieren.

In einer Studie mit 105 chronisch herzinsuffizienten Patienten wurde in der NYHA-Klasse III eine sowohl gegenüber der NYHA-Klasse I als auch den Kontroll-

personen signifikant verminderte PET CO<sub>2</sub> in Ruhe mit einem Wert von  $30,8 \pm 3,7$  mm Hg nachgewiesen {96}.

3. Mittels einer Regressionsanalyse wurde bei den untersuchten Patienten eine signifikante Beziehung zwischen der pathologischen Atemeffizienz unter Belastung und dem Ruhewert der Atemeffizienz (anhand des PET CO<sub>2</sub> und PET O<sub>2</sub>) nachgewiesen.

Andere Autoren {115} fanden in einem Vergleich der Ruheatemeffizienz mit der Atemeffizienz unter Belastung (bei Nutzung VE/VCO<sub>2</sub> - Ratio in Ruhe und VE vs. VCO<sub>2</sub> slope unter Belastung) eine signifikante Korrelation bei 57 chronisch herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Klasse III-IV. Dabei korrelierte die reduzierte Atemeffizienz mit dem in Ruhe gemessenen pulmonal-arteriellen Druck. Dieses Ergebnis unterstreicht die Annahme, dass eine Imbalance des pulmonal-vaskulären Tonus zu einer pulmonalen Hypertonie und alveolären Hypoperfusion und folglich zur Reduktion der Atemeffizienz bei Herzinsuffizienz führt.

Auch durch eine polnische Arbeitsgruppe wurde eine signifikante Beziehung zwischen der Atemeffizienz bei maximaler Belastung zu der in Ruhe gemessenen Atemeffizienz gefunden {116}.

4. Die vorgelegte Analyse zeigt, dass sowohl bei einem PET O<sub>2</sub> von  $\geq 121$  mm Hg in Ruhe (hazard ratio von 2,93 (95% CI 1,43 – 6,01,  $p= 0,003$ )) als auch bei einem PET CO<sub>2</sub>  $\leq 31$  mm Hg in Ruhe (hazard ratio von 2,47 (95% CI 1,23 – 4,97,  $p= 0,011$ )) eine erhöhte Mortalität im Beobachtungszeitraum vorhanden war.

Prognostische Parameter der chronischen Herzinsuffizienz umfassen Symptome, Hämodynamik, LVEF, Neurohormone {117, 118} und maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung. In vorhergehenden Arbeiten wurde gezeigt, dass unter den Parametern LVEF, NYHA-Klassifikation und Alter die Atemeffizienz unter Belastung der bedeutendste prognostische Indikator ist {102, 103}.

Auch bei einer weiteren prospektiven Untersuchung konnte die Überlegenheit der Kombination von anaerober Schwelle und Atemeffizienz unter Belastung gegenüber der Risikostratifizierung durch die maximale Sauerstoffaufnahme belegt werden {72}. Weitere Hinweise auf die Bestätigung der hohen prognostischen

Bedeutung der Atemeffizienz gegenüber maximaler Sauerstoffaufnahme und NYHA-Klasse fanden sich in jüngsten Untersuchungen einer polnischen Arbeitsgruppe, die ein Verhältnis der Atemeffizienz bei maximaler Belastung zur in Ruhe gemessener Atemeffizienz testeten und als wichtigsten Parameter ratifizierten {116} sowie in der französischen Arbeitsgruppe von Tabet {105}, die eine ausführliche Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Atemeffizienz an verschiedenen Abschnitten des Belastungstests vornahmen.

Die vorgestellten Ergebnissen zeigen, dass aus der Ruheatemeffizienz von Patienten eine chronischer Herzinsuffizienz prognostiziert werden kann.

Kritisch müssen noch einige Aspekte der generellen Studienlimitierung angesprochen werden:

Die vorgelegten Untersuchungen geben keine Erklärung, wie die Atemeffizienz die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz beeinflusst. Eine mögliche Erklärung ist, dass der Anstieg des physiologischen Totraumes direkt verursacht wird durch alveoläre Hypoperfusion {94, 115} resultierend aus beeinträchtigter Kapazität der endothelialen Vasodilatation oder neuroendokriner Aktivierung {118, 119}.

In die Auswertung wurden keine Analysen der Lungenfunktion einbezogen. Jedoch ist eine Diffusionsstörung bei chronischer Herzinsuffizienz {120, 121} eine eher unwahrscheinliche Erklärung für die veränderte Atemeffizienz, da Kohlendioxid bedeutend besser diffundiert als Sauerstoff und ein relevanter Sauerstoffsättigungsabfall in früheren Studien nicht beschrieben wurde und erst bei schwerster Herzinsuffizienz mit hervorzuhebender Stauung eine wichtige Rolle spielt.

Weiterhin wurden keine Analysen zur Störung des muskulären Atemantriebes durchgeführt. Alle weiteren Überlegungen zur Hyperpnoe bei chronischer Herzinsuffizienz beziehen sich auf einen frühen anaeroben Metabolismus, einen Anstieg des anatomischen Totraumes durch erhöhte Atemfrequenz und geringes Tidalvolumen aufgrund einer sekundär entwickelten restriktiven Physiologie oder

respiratorischer Muskelschwäche {122}, einen herabgesenkten Kohlendioxidpartialdruck „set point“ resultierend aus der Azidose sowie unter Belastung auftretende progrediente Deoxygenierung der respiratorischen Muskulatur {123} und dürften bei der Atemeffizienz in Ruhe noch nicht die entscheidende Rolle spielen.

Eine kapilläre Blutgasanalyse erfolgte im Rahmen der Untersuchung nicht. Somit können Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sowie pathologische Veränderungen der Atemregulation (Theorie des set points) nicht ausgeschlossen werden. Auch lassen sich aktuellere Daten anderer Autoren zur Anwendung herabgesenkter arterieller Kohlendioxidpartialdrucke als Prognoseparameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht untersuchen {98}. Zudem kann somit auch keine exakte Analyse der Totraumventilation vorgenommen werden, welche bei neueren Diskussionen um die pathophysiologischen Grundlagen der gestörten Atemeffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine bedeutsame Rolle spielt {107}.

Es wurden keine Änderungen der Medikation im Beobachtungszeitraum erfasst. Dieser Sachverhalt schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein, da seit dem Untersuchungszeitraum (1993-96) hinsichtlich der Bedeutung der ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker in der generellen Therapie der Herzinsuffizienz gewichtige Entwicklungen vorlagen, deren positiv prognostische Effekte auf die chronische Herzinsuffizienz auch in mehreren Studien belegt sind {15, 22, 124}.

Eine weitere Fehlerquelle bei der Betrachtung der Ergebnisse könnte im Altersunterschied zwischen unseren Probanden und den Patienten liegen. Aus einzelnen Studien mit gesunden Probanden ist eine Altersabhängigkeit der Atemeffizienz unter Belastung bekannt {125}. Gleichartige Untersuchungen für die Atemeffizienz in Ruhe liegen derzeit noch nicht vor.

Im Vergleich zum Geschlechterverhältnis unserer Patientengruppe befanden sich ungleich mehr Frauen in der Kontrollgruppe, wobei sich daraus keine wesentliche Fehlerquelle ergeben dürfte.

## 6. Zusammenfassung

Es besteht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine umgekehrte proportionale Beziehung zwischen der unter Belastung gemessenen Atemeffizienz, ausgedrückt als  $VE/VCO_2$  slope, und der in Ruhe ermittelten PET  $CO_2$ .

Die Ruheatemeffizienz chronisch Herzinsuffizienter unterscheidet sich signifikant von der bei gesunden Personen gemessenen Atemeffizienz.

Im Gegensatz zu einem während einer Belastungsuntersuchung gewonnenen Parameter, wie der anaeroben Schwelle, lässt sich die Ruheatemeffizienz jederzeit unter körperlicher Schonung des Patienten in der ihm angenehmsten Körperposition messen. Sie ist nicht von der Motivation des Patienten oder der Erfahrung des Untersuchers abhängig und kann nichtinvasiv innerhalb weniger Minuten mit nur minimalem Aufwand ermittelt werden.

Entsprechend der aufgestellten Hypothese konnte gezeigt werden, dass die Atemeffizienz in Ruhe ein guter Parameter zur nichtinvasiven Beurteilung der Prognose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1 Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ANOVA	analysis of variance (statistischer Test)
ASD	Atrium-Septum-Defekt
AT1	Angiotensin 1
ATP	Adenosintriphosphat
AV	atrioventrikulär
CHF	chronic heart failure
CPX	cardiopulmonary exercise test (Spiroergometrie)
CT	Computertomographie
dCMP	dilatative Cardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
IQ	mediane Interquartile
kg	Kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung
l	Liter
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
m	männlich
min	Minute
ml	Milliliter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
PET CO <sub>2</sub>	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck (mm Hg)
PET O <sub>2</sub>	endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck (mm Hg)
SD	Standardabweichung

VE/VCO <sub>2</sub> slope	Anstieg der Beziehung von Gesamtventilation zur Kohlendioxidabgabe
VE	Gesamtventilation (l/min)
VCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidabgabe (l/min)
VO <sub>2</sub> AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in ml/(kg x min)
VO <sub>2</sub> max.	maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung in ml/(kg x min)
w	weiblich

## 7.2 Abbildungen

<a href="#">Abbildung 1: Darstellung des Verhältnisses von Sensitivität und Spezifität für die Ruheatemeffizienz anhand der PET CO<sub>2</sub></a> .....	25
<a href="#">Abbildung 2: Beziehung zwischen der Atemeffizienz in Ruhe und unter Belastung anhand des PET CO<sub>2</sub></a> .....	26
<a href="#">Abbildung 3: Beziehung zwischen der Atemeffizienz in Ruhe und unter Belastung anhand des PET O<sub>2</sub></a> .....	27
<a href="#">Abbildung 4: Verteilungen der Ruheatemeffizienz</a> .....	28
<a href="#">Abbildung 5: Werte der Ruheatemeffizienz in den NYHA-Klassen</a> .....	29
<a href="#">Abbildung 6: Unterschiede der Werte der Ruheatemeffizienz bei Überlebenden und Verstorbenen chronisch herzinsuffizienter Patienten</a> .....	30
<a href="#">Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit herzinsuffizienter Patienten in Abhängigkeit von den Werten des PET O<sub>2</sub></a> .....	31
<a href="#">Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den Werten der PET CO<sub>2</sub></a> .....	31

## 7.3 Tabellen

<a href="#">Tabelle 1: Charakteristika der Patienten mit CHF</a> .....	17
<a href="#">Tabelle 2: Modifiziertes Naughton-Protokoll</a> .....	20
<a href="#">Tabelle 3: Darstellung der Ruheatemeffizienz bei Probanden und Patienten</a> .....	23
<a href="#">Tabelle 4: Darstellung der Ruheatemeffizienz in den Untersuchungsgruppen</a> ...	24
<a href="#">Tabelle 5: Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Überlebens</a> .....	28

## 7.4 Übersichten

[Übersicht 1: Darstellung wichtiger Parameter der Atemeffizienz](#) ..... 11

## 7.5 Literatur

<sup>1</sup> Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart.* 1991;121(3P+1): 951-957.

<sup>2</sup> Eriksson H. Heart failure: A growing public health problem. *J Intern Med.* 1995;237: 135-141.

<sup>3</sup> Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:301-306.

<sup>4</sup> Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation.* 1993;88:107-115.

<sup>5</sup> McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285:1141-1146.

<sup>6</sup> Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20:421-428.

<sup>7</sup> Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J.* 1994;72(suppl):3-9.

<sup>8</sup> Massie BM, Shah NB. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Current opinion Cardiol.* 1996;11:221-226.



- <sup>9</sup> McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602.
- <sup>10</sup> MERIT-HF (Metoprolol randomized trial in heart failure): Hjalmarson Ake et al., Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalisations, and Well-being in Patients with Heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *JAMA*. 2000;283:1295-302.
- <sup>11</sup> Packer, M. Effect of carvedilol on Survival in severe chronic heart Failure. *N Engl J Med*. 2001; 344:1651-1658.
- <sup>12</sup> CIBIS II: Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: A randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- <sup>13</sup> Pitt B, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized controlled trial-the Losartan heart Failure Survival Study. *Lancet*. 2000;335:1582-1587.
- <sup>14</sup> Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. (V-HeFT ) *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
- <sup>15</sup> The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435.
- <sup>16</sup> Benicio A, Moreira LF, Bacal F, Stolf NA, Oliveira SA. Reevaluation of long-term outcomes of dynamic cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:821-827.
- <sup>17</sup> Gorcsan III J, Feldman AM, Kormos RL, Mandarino WA, Demetris AJ, Batista RJV. Heterogeneous immediate effects of partial left ventriculectomy on cardiac performance. *Circulation*. 1998;97:839-842.

- <sup>18</sup> Crespo-Leiro MG and Cuenca-Castillo JJ. Surgical treatment of heart failure: heart transplantation and ventricular restoration surgery. *Eur Heart J.* 2006 (Suppl. E) E39-E42.
- <sup>19</sup> Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;84:1417-1421.
- <sup>20</sup> Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplement treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc Insync Study. *Pacing clin electrophysiol.* 1998;21:2249-2255.
- <sup>21</sup> Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M, on behalf of the CIDS Investigators. Identification of patients most likely to benefit from implantable Defibrillator Study. *Circulation.* 2000;101:1660-1664.
- <sup>22</sup> The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
- <sup>23</sup> Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R; Midlands Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J.* 2007;28:1128-34.
- <sup>24</sup> The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed Boston: Little Brown and Company, 1964.
- <sup>25</sup> Goldmann, L., Hashimoto, B., Cook, F., Lascalzo, A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64:1227-1234.

- <sup>26</sup> Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol.* 1981;47:33-39.
- <sup>27</sup> Bengue W, Litchfield RL, Marcus ML. Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1980;61:955.
- <sup>28</sup> Metra M, Raddino R, Dei Cas L, Visiol O. Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1990; 65:1127-1133.
- <sup>29</sup> Lipkin DP. The role of exercise testing in chronic heart failure. *Br Heart J.* 1987; 58: 559-566.
- <sup>30</sup> Wilson JR, Fink LI, Ferraro N, Dunkman WB, Jones RA. Use of maximal bicycle exercise testing with respiratory gas analysis to assess exercise performance in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1986; 58:601-606.
- <sup>31</sup> Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982; 65:1213-1223.
- <sup>32</sup> Clark AL, Swan JW, Laney R, Connelly M, Somerville J, Coats AJ. The role of right and left ventricular function in the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Circulation.* 1994; 89:2062-2069.
- <sup>33</sup> Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, Coleman RE, Cobb FR. Determinants of variable performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1983; 51:52-60.

- <sup>34</sup> Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, Brunsvold N, Bank AJ. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21:641-648.
- <sup>35</sup> Matsumara N, Nishijima H, Kojima S, Hashimoto F, Minami M, and Yasuda H. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1983;68:360-367.
- <sup>36</sup> Lipkin D, Perrins J, Poole-Wilson P. Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. *Br Heart J.* 1985; 54:321-328.
- <sup>37</sup> Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985; 55:1037-1042.
- <sup>38</sup> Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am J Med.* 1979; 67:460-466.
- <sup>39</sup> Conn EH, Williams RS, Wallace AG. Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1982; 49:296-300.
- <sup>40</sup> Port S, McEwans P, Cobb FR, Jones RH. Influence of resting left ventricular function on the left ventricular response to exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1981; 63:856-863.
- <sup>41</sup> Wassermann K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol.* 1964;14:844-852.
- <sup>42</sup> Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen.* Berlin-Heidelberg-New York:Springer. 24. Auflage, 1990.

- <sup>43</sup> Simonton CA, Higginbotham MB, Cobb FR. The ventilatory threshold: quantitative analysis of reproducibility and relation to arterial lactate concentration in normal subjects and in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;62:100-107.
- <sup>44</sup> Sullivan MJ, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. *Circulation.* 1990;81(suppl II):II-47-II-58.
- <sup>45</sup> Koike A, Hiroe M, Adachi H, et al. Anaerobic metabolism as an indicator of aerobic function during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:120-126.
- <sup>46</sup> Patterson JA, Naughton J, Pietras RJ, Gunnar RM. Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol.* 1972;30:757-762.
- <sup>47</sup> Mitchell JH, Sproule BJ, Chapman CB. The physiological meaning of the maximal oxygen intake test. *J Clin Invest.* 1958;37:538-547.
- <sup>48</sup> Wassermann, K. New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation.* 1988;78:1060-1071.
- <sup>49</sup> Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short-and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1678-1687.
- <sup>50</sup> Dei Cas L, Metra M, Visioli O. Effects of acute and chronic ibopamine administration on resting and exercise hemodynamics, plasma catecholamines and functional capacity of patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1992;70:629-634.

- <sup>51</sup> Nemanich JW, Shurman AJ, Rossen JD, Kremser C, Davis F, Rajfer SI. Effects of long-term therapy with oral piroximone on resting hemodynamics, peak aerobic capacity, and the anaerobic threshold in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10:580-588.
- <sup>52</sup> Koike A, Itoh H, Doi M, et al. Effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in cardiac patients. *Jpn Circ J.* 1990;54:1535-1545.
- <sup>53</sup> Atwood JE, Myers JN, Sullivan MJ, Forbes SM, Pewen WF, Froelicher VF. Diltiazem and exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest.* 1988;92:20-25.
- <sup>54</sup> Franciosa JA, Goldsmith SR, Cohn JN. Contrasting immediate and long-term effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in congestive heart failure. *Am J Med.* 1980;69:559-566.
- <sup>55</sup> Leier CV, Huss P, Magorien RD, Unverferth DV. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation.* 1983;67:817-822.
- <sup>56</sup> Topic N, Kramer B, Massie B. Acute and long-term effects of captopril on exercise cardiac performance and exercise capacity in congestive heart failure. *Am Heart J.* 1982;104:1172-1179.
- <sup>57</sup> Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.
- <sup>58</sup> Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-9.

<sup>59</sup> De Feyter PJ, van Eenige MJ, Dighton DH, Visser FC, de Jong J, Roos JP. Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation*. 1982;66:527-536.

<sup>60</sup> Sanz G, Castañer A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1982;306:1065-70.

<sup>61</sup> Willens HJ, Blevins RD, Wrisley D, Antonishen D, Reinstein D, Rubenfire M. The prognostic value of functional capacity in patients with mild to moderate heart failure. *Am Heart J*. 1987;114:377-382.

<sup>62</sup> Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma nor-epinephrine as determinants of prognosis in heart failure: the V-He FT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(suppl VI):VI-5-VI-16.

<sup>63</sup> Piña IL, Fitzpatrick JT. Exercise and heart failure. A review. *Chest*. 1996;110:1317-27.

<sup>64</sup> Ramos-Barbón D, Fitchett D, Gibbons WJ, Latter DA, Levy RD. Maximal exercise testing for the selection of heart transplantation candidates: limitation of peak oxygen consumption. *Chest*. 1999;115:410.

<sup>65</sup> Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-786.

<sup>66</sup> Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. Twenty-fourth Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:21-31.

<sup>67</sup> Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85:2119-2131.

- <sup>68</sup> Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves sub-maximal exercise performance. *Circulation* 1989;79:324-329.
- <sup>69</sup> Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet*. 1990;335:63-66.
- <sup>70</sup> Astrand P, Rodahl K. *Textbook of work physiology*. New York: McGraw-Hill; 1977:334-336.
- <sup>71</sup> Noonan V, Dean E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys Ther*. 2000;80:782-807.
- <sup>72</sup> Gitt AK, Wassermann K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106: 3079-3084.
- <sup>73</sup> Yeh MP, Gardner RM, Adams TD, Yanowitz FG, Crapo RO. "Anaerobic threshold": problems of determination and validation. *J. Appl. Physiol.* 1983;55:1178-1186.
- <sup>74</sup> Gladden LB, Yates JW, Stremel RW, Stamford BA. Gas exchange and lactate anaerobic thresholds: inter-and intraevaluator agreement. *J Appl. Physiol.* 1985;58:2082-2089.
- <sup>75</sup> Beaver WL, Wassermann K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986;60:2020-2027.
- <sup>76</sup> Gladden LB. Current "Anaerobic Threshold" Controversies. *The Physiologist*. 1984;27:312-318.



- <sup>77</sup> Marzo KP, Wilson JR, Mancini DM. Effects of cardiac transplantation on ventilatory response to exercise. *Am J Cardiol.* 1992;69:547-553.
- <sup>78</sup> Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation.* 1988;77:552-559.
- <sup>79</sup> Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1986;57:249-253.
- <sup>80</sup> Gazetopoulos N, Davies H, Oliver C, Deuchar D. Ventilation and haemodynamics in heart disease. *Brit Heart J* 1966;28:1-15.
- <sup>81</sup> Wilson JR, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic left heart failure: relation to oxygen transport and ventilatory abnormalities. *Am J Cardiol.* 1983;51:1358-1363.
- <sup>82</sup> Rubin SA, Brown HV. Ventilation and gas exchange during exercise in severe chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:(suppl) S63-S64.
- <sup>83</sup> Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance : marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation.* 2001;103:967-972.
- <sup>84</sup> Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO<sub>2</sub> slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10:463-8.
- <sup>85</sup> Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J.* 2007;28:673-8.

- <sup>86</sup> Parker GW, Gorlin R. Immediate post exercise vital capacity: a measure of increased pulmonary capillary pressure. *Am J Med Sci.* 1969;257:365-369.
- <sup>87</sup> Paintal AS. Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J. Physiol.* 1969;203:511-532.
- <sup>88</sup> Fishman AP, Ledlie JF. Dyspnoea. *Bull. europ. Physiopath. Resp.* 1979;15:789-804.
- <sup>89</sup> Chua TP, Clark AL, Amadi AA, et al. The relationship between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:650-657.
- <sup>90</sup> Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;93:940-952.
- <sup>91</sup> Metra M, Dei Cas L, Panina G, Visioli O. Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol.* 1992; 70:622-628.
- <sup>92</sup> Davis S, Emery M, Watling M, Wannamethee G, Lipkin D. A critical threshold of exercise capacity in the ventilatory response to exercise in heart failure. *Br Heart J.* 1991; 65:179-183.
- <sup>93</sup> Bryan AC, Bentivoglio LG, Beerel F, MacLeish H, Zidulka A, Bates V. Factors affecting regional distribution of ventilation and perfusion in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1964;19:395-402.
- <sup>94</sup> Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J.* 1990;63:281-283.

- <sup>95</sup> Clark AW, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1326-1332.
- <sup>96</sup> Tanabe Y, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Significance of end-tidal Pco<sub>2</sub> response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2001;119:811-817.
- <sup>97</sup> Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2339-2348.
- <sup>98</sup> Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Exercise ventilation inefficiency and Cardiovascular mortality in heart failure: the critical independent prognostic value of the arterial CO<sub>2</sub> partial pressure. *Eur Heart J.* 2005;26:472-80.
- <sup>99</sup> Reindl I, Kleber FX. Exertional hyperpnea in patients with chronic heart failure is a reversible cause of exercise intolerance. *Basic Res Cardiol.* 1996; 91 (suppl 1):37-43.
- <sup>100</sup> Witte KK, Thackray SD, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. The effects of  $\alpha$  and  $\beta$  blockade on ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Heart.* 2003;89:1169-1173.
- <sup>101</sup> Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med.* 2002;116:693-706.
- <sup>102</sup> Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure. *Circulation.* 2000;101:2803-2809.

- <sup>103</sup> Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1585-1590.
- <sup>104</sup> Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M, Ohshima S, Taniguchi K. Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circ J.* 2006;70:1332-1336.
- <sup>105</sup> Tabet JY, Beauvais F, thabut G, Tartière JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab.* 2003;10:267-272.
- <sup>106</sup> Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1883-1890.
- <sup>107</sup> Wensel R, Georgiadou P, Francis DP, et al. Differential contribution of dead space ventilation and low arterial pCO<sub>2</sub> to exercise hyperpnea in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93:318-323.
- <sup>108</sup> Naughton JP, Haider R: Methods of exercise testing . *In Exercise Testing and Exercise Training in Coronary Artery Disease*, edited by Naughton JP, Hellerstein HK, Mohler IC. New York, Academic Press, 1973, pp 79-91.
- <sup>109</sup> Braunwald E, Bonow R, Lippy P, Zipes D. Braunwald`s Heart Disease: a text-book of cardiovascular medicine. 7<sup>th</sup> Edition, 2005.
- <sup>110</sup> Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure (V-HeFT II). *N Engl J Med.* 1991;325:303-310.
- <sup>111</sup> Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. Second edition, Lea & Febiger, 1994.

<sup>112</sup> Rajfer SI, Nemanich JW, Shurman AJ, Rossen JD. Metabolic responses to exercise in patients with heart failure. *Circulation*. 1987;76 (suppl VI):VI-46-VI-53.

<sup>113</sup> Feld H, Priest S. A cyclic breathing pattern in patients with poor left ventricular function and compensated heart failure: a mild form of cheyne-stokes respiration? *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:971-974.

<sup>114</sup> Yokoyama H, Sato H, Hori M, Takeda H, Kamada T. A characteristic change in ventilation mode during exertional dyspnea in patients with chronic heart failure. *Chest*. 1994;106:1007-1013.

<sup>115</sup> Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J*. 1998;136:778-785.

<sup>116</sup> Jankowska EA, Pietruk-Kowalczyk J, Zymlinski R, et al. The role of exercise ventilation in clinical evaluation and risk stratification in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol*. 2003;59:115-127.

<sup>117</sup> Rector TS, Olivari MT, Levine TB, et al. Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. *Am Heart J*. 1987;114:148-152.

<sup>118</sup> Francis GS, Rector TS, Cohn JN. Sequential neurohormonal measurements in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1988;116:1464-1468.

<sup>119</sup> Nicholls P, Onuoha GN, McDowell G, et al. Neuroendocrine changes in chronic heart failure. *Basic Res Cardiol*. 1996;91(suppl I):13-20.

<sup>120</sup> Puri S, Baker BL, Dutka DP, et al. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure: its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation*. 1995;91:2769-2774.

<sup>121</sup> Puri S, Baker BL, Oakley CM, et al. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*. 1994;72:140-144.

<sup>122</sup> Witt C, Borges AC, Haake H, et al. Respiratory muscle weakness and normal ventilatory drive in dilative cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997;18:1322-1328.

<sup>123</sup> Mancini DM, Ferraro N, Nazzaro D, et al. Respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure demonstrated with near-infrared spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:492-498.

<sup>124</sup> Garg R, Yusuf S for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273:1450-1456.

<sup>125</sup> Habedank D, Reindl I, Vietzke G, Sperfeld A, Gläser S, Wernecke KD, et al. Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers during cardiopulmonary testing. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;77:421-6.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name Gudrun Vietzke

Geburtsdatum 17. März 1969

Geburtsort Berlin

Staatsangehörigkeit deutsch

Familienstand ledig

### **Schulbildung**

Sept. 1975-Aug.1985 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule, Berlin

Sept. 1985-Aug. 1987 Erweiterte Oberschule, Abschluß Abitur, Berlin

### **Berufliche Ausbildung**

Sept. 1987-Aug. 1988 Vorpraktikum: Zentralklinik für Neurologie und Psychiatrie „W. Griesinger“ u. Krankenpflegeheim „Dr. Philippsthal“, Berlin

Sept. 1988-Sept. 1990: Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Abschluß Physikum



Okt. 1990-Sept. 1993	Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Abschluß Zweites Ärztliches Staatsexamen
Okt. 1993-Sept. 1994	Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Praktisches Jahr, Abschluß des Studiums der Humanmedizin
Nov. 1994-April 1996	Universitätsklinik Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Kardiologie, Pulmologie und Angiologie, Campus Mitte Arzt im Praktikum
Mai 1996-Okt. 2003	Universitätsklinik Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Kardiologie, Pulmologie und Angiologie, Campus Mitte Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Seit Nov. 2003	Sana-Klinikum Lichtenberg, Berlin Klinik für Innere Medizin I Assistenzärztin
Dez. 2007	Abschluß Facharzt für Innere Medizin