

*Aus der Medizinischen Klinik
Akademisches Lehrkrankenhaus Reinbek, St. Adolfstift*



Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Jäckle

**Zusammenhänge zwischen der zentralen
Hämodynamik und der Sauerstoffaufnahme sowie
dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei
herzinsuffizienten Patienten mit systolischer
Ventrikelfunktionsstörung**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Vorgelegt von Michael Lauterwein aus Lörrach
Hamburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 29.01.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende :PD Dr. H. Nägele

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. T. Heitzer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. P. Friederich

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	1
EINLEITUNG	2
1.1 Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz	3
1.2 Apparative Diagnostik: Rechtsherzeinschwemmkatheter, Spiroergometrie und ihre Aussagekraft	8
1.2.1 Swan-Ganz-Katheter	9
1.2.1.1 Historie	9
1.2.1.2 Zentrale Hämodynamik	10
1.2.2 Spiroergometrie	12
1.2.2.1 Historie	12
1.2.2.2 Maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO ₂) Atemäquivalent für CO ₂ und die anaerobe Schwelle	13
1.3 Prognostische Indikatoren der Herzinsuffizienz	18
MATERIAL UND METHODIK	23
2.1. Studienaufbau und Durchführung	23
2.1.1 Studienaufbau	23
2.1.2 Durchführung	24
2.2 Patientenkollektiv	27
2.3 Swan-Ganz-Katheter: Technische Prinzipien und Ablauf einer Einschwemmkatheteruntersuchung, Komplikationen und Thermodilution	28
2.3.1 Technische Prinzipien und Ablauf einer Einschwemmkatheteruntersuchung	28
2.3.2 Komplikationen	30
2.3.3 Thermodilution	30
2.4 Spiroergometrie: Technische Prinzipien und Aufbau	32
2.5 Methoden zur Bestimmung der anaeroben Schwelle	34
2.5.1 Methoden	34
2.5.2 Ergebnisse	36
2.5.3 Diskussion	38
2.6 Statistik	39
2.6.1 Statistische Fragestellung	39
2.6.2 Datensatz	39
2.6.3 Statistische Methoden	39

2.6.4 Statistische Auswahl der zu untersuchenden Variablen	41
ERGEBNISSE	42
3.1 Deskriptive Statistik	42
3.2 Unabhängigkeit der hämodynamischen und spiroergometrischen Parameter	44
3.2.1 Unabhängigkeit der hämodynamischen Parameter	44
3.2.2 Unabhängigkeit der spiroergometrischen Parameter	53
3.3 Korrelationen zwischen hämodynamischen und spiroergometrischen Parametern	55
3.3.1 Zusammenhänge zwischen der Sauerstoffaufnahme und hämodynamischen Parametern	55
3.3.2 Zusammenhänge zwischen dem Atemäquivalent für CO ₂ und hämodynamischen Parametern	58
3.3.3 Einfluss von Kovariablen (Body-Mass-Index, Alter und Geschlecht)	62
3.3.3.1 Zusammenhänge der Kovariablen	62
3.3.3.2 Einfluss der Kovariablen auf die nachgewiesenen Korrelationen zwischen hämodynamischen und respiratorischen Parametern	63
3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle	66
3.4.1 „PeakVO ₂ als Größe der kardialen Reserve“	66
3.4.2 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peakVO ₂	67
3.4.3 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung und peakVO ₂	69
3.4.4 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und peakVO ₂	73
3.4.5 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peakV _E /VCO ₂	76
3.4.6 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung und peakV _E /VCO ₂	77
3.4.7 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und peakV _E /VCO ₂	80
3.4.8 Einfluss von Kovariablen	80
DISKUSSION	82
4.1. Verhalten der zentralen Hämodynamik, der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei herzinsuffizienten Patienten	82

4.2 Zusammenhänge zwischen dem Einschwemmkatheter und der Spiroergometrie	90
4.2.1 Zusammenhänge zwischen den Daten der Spiroergometrie und den Daten des Einschwemmkatheters	90
<i>Kann die nichtinvasive Spirometrie, die invasive Untersuchungstechnik des Einschwemmkatheters ersetzen?</i>	90
4.2.2 Leistungslimitierende Faktoren bei Patienten mit systolischer Ventrikelfunktionsstörung	91
4.2.2.1 Zusammenhänge zwischen der Sauerstoffaufnahme und der zentralen Hämodynamik bei maximaler Belastung	92
<i>Ist die zentrale Hämodynamik der leistungslimitierende Faktor bei herzinsuffizienten Patienten?</i>	92
4.2.2.2 Zusammenhänge zwischen dem Atemäquivalent für CO ₂ und der zentralen Hämodynamik bei maximaler Belastung	99
4.2.2.3 Zusammenhänge zwischen der Sauerstoffaufnahme und der zentralen Hämodynamik in Ruhe und bei submaximaler Belastung	101
<i>Lässt sich die das Leistungsmaximum anhand der zentralen Hämodynamik in Ruhe und bei submaximaler Belastung abschätzen?</i>	101
4.3 Schlussfolgerung und Implikationen	109
ZUSAMMENFASSUNG	110
5.1. Assessment of gas exchange parameters and its correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic heart failure	110
5.2. Peak oxygen consumption as parameter of exercise intolerance and its correlation with central hemodynamic at rest, submaximal and maximal exercise performance in patients with chronic heart failure	110
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	IX
LITERATURVERZEICHNIS	XIV

Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, die durch eine zunehmend älter werdende Gesellschaft immer mehr an Bedeutung gewinnt. Aus diesem Grund ist es wichtig, signifikante Aussagen über die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und die kardiale Leistungsfähigkeit der Patienten treffen zu können. Da das therapeutische Spektrum von der medikamentösen Therapie bis hin zum chirurgischen Eingriff der Herztransplantation reicht, muss sich der Untersucher anhand der ihm zur Verfügung stehenden Daten ein umfassendes und eindeutiges Bild vom Zustand des Patienten machen können.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit soll sein, durch die simultane Messung der Sauerstoffaufnahme beziehungsweise dem Atemäquivalent für Kohlendioxid und den Parametern der zentralen Hämodynamik bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, Zusammenhänge zwischen den Daten der Spiroergometrie und des Swan-Ganz-Katheters nachzuweisen. Durch die simultane Messung ist eine eindeutige Zuordnung der Wertepaare gewährleistet, was aussagekräftige Rückschlüsse zulässt. In den bisherigen Studien wurden die Untersuchungen der Rechtsherzkatheterisierung und der Spiroergometrie zeitlich aufeinander folgend und nicht synchron durchgeführt.

Lassen sich demzufolge Rückschlüsse aus den nichtinvasiv gemessenen Daten der Spiroergometrie auf die Parameter der zentralen Hämodynamik ziehen, welche bisher nur durch invasive Methoden bestimmt werden konnten:

Kann die nichtinvasive Spirometrie die invasive Untersuchungstechnik des Swan-Ganz-Katheters ersetzen?

Darüber hinaus soll die Studie ersichtlich machen, welche Parameter der zentralen Hämodynamik die leistungslimitierenden Faktoren sind und welchen Nutzen die invasive Einschwemmkatheteruntersuchung in der Diagnostik bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz hat:

Ist die zentrale Hämodynamik der leistungslimitierende Faktor bei herzinsuffizienten Patienten?

Lässt sich die kardiale Leistungsreserve durch die zentrale Hämodynamik in Ruhe und submaximaler Belastung abschätzen?

Einleitung

1.1 Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt sowohl für den klinischen Alltag als auch für das heutige Gesundheitswesen eine große Herausforderung dar. Der Begriff Herzinsuffizienz definiert einen Zustand, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, die vom Organismus benötigte Blutmenge durch die Organe und Körpergewebe zirkulieren zu lassen, was folglich in einer Sauerstoffminderversorgung der perfundierten Gewebe mündet^{1 2 3 4 5}.

Weltweit ist die Herzinsuffizienz das Krankheitsbild, welches am häufigsten eine stationäre Aufnahme bei Patienten über 65 Jahren zur Folge hat⁶. Mindestens für 20% der Hospitalisationen in dieser Altersklasse ist eine Herzinsuffizienz ursächlich⁷. Derzeit befinden sich mehrere Millionen Menschen wegen ihres „schwachen Herzens“ in Behandlung, wobei die Mehrzahl der Patienten männlich ist. Allein in den USA beliefen sich die Behandlungskosten im Jahr 2004 auf geschätzte 25,8 Milliarden Dollar⁸.

Die Zahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz hat sich in den letzten 20 Jahren vervierfacht und wird aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung auch zukünftig zunehmen⁹. Die Prävalenz ist eng mit dem Alter der Patienten verknüpft^{6 10 11 12 13 14 15}. So liegt sie beispielsweise bei Patienten über 45 Jahre bei 25 pro 1000 Einwohner⁶. Zu berücksichtigen ist, dass die hier zitierte Framingham-Studie ausschließlich die symptomatischen Patienten einschließt. Echokardiographische Untersuchungen zeigten jedoch, dass nur etwa 50% der Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion auch symptomatisch sind und somit die absoluten Zahlen um ein Vielfaches höher liegen dürften¹².

Auch die Inzidenz nimmt mit dem Alter signifikant zu. Sie beträgt jährlich 1-2 Fälle pro 1000 Patienten in der Gruppe der 50jährigen, 10 pro 1000 Patienten bei den 70jährigen und 15 Neuerkrankungen auf 1000 Patienten pro Jahr bei den über 85jährigen^{15 16 17}. Verschiedene Faktoren spielen hierbei eine Rolle. Speziell die Fortschritte der Medizin, insbesondere Verbesserungen und Entwicklungen neuer Therapiekonzepte auf dem Gebiet der Herz-Kreislaufkrankungen, tragen ihren Teil dazu bei. Sie lassen die

Patienten immer höheres Alter erreichen, so dass viele Patienten im Rahmen ihres hohen Alters eine Herzinsuffizienz entwickeln.

Die Prognose der Erkrankung ist im Allgemeinen schlecht. Sie ist abhängig von vielen unterschiedlichen Faktoren (zum Beispiel Schweregrad und Therapiekonzept der Herzinsuffizienz), was sich in den unterschiedlichen Zahlen, die zur Prognose veröffentlicht wurden, Ausdruck findet^{18 19 20 21 22 23 24}.

Die jährliche Letalität liegt zwischen 0-50%^{9 25 26 27}. Die durchschnittliche Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung bei manifester Erkrankung liegt bei 25% bei Männern und 38% bei Frauen^{4 6 9 28}. Die klinische Symptomatik ist hierfür mitentscheidend^{2 4 29 30}. Sie wird in der Regel durch die Einteilung der New York Heart Association (NYHA) mit den Stadien I-IV beschrieben³⁰. Während Patienten der Stadien I bis III nach einem Jahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 70-90% noch leben, sinkt die Überlebensrate bei Patienten im Stadium IV auf 30-50%⁴.

Jedoch konnte in der Framingham-Studie gezeigt werden, dass sich im Laufe der Jahre (Vergleich der Jahre 1950-69 und 1990-99) die Langzeitprognose der Patienten verbessert hat. So sank die Ein-Jahres-Sterblichkeitsrate bei Männern von 30% auf 28% und die der Frauen von 28% auf 24%. Die Fünf-Jahres-Sterblichkeit reduzierte sich von 70% auf 59% bei den männlichen Patienten und von 57% auf 45% bei den weiblichen Patienten^{31 32 33}.

Anhand der oben genannten Fakten wird die Bedeutung der Herzinsuffizienz sowohl aus medizinischer als auch aus wirtschaftlicher Sicht deutlich. Eine Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko, die von präventiven Maßnahmen profitieren würden, ist daher trotz verbesserter Therapiekonzepte unabdingbar⁶.

1.1.2 Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz

Die Ursache ist meist eine primäre oder sekundäre Schädigung des Herzmuskels und/oder der umliegenden Bindegewebsstrukturen.

Primäre Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sind³⁴:

- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Kardiomyopathie (CMP)

- Herzklappenfehler
- konstriktive Perikarditis

Bei den sekundären Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sind die Gründe im Rahmen der Arbeitsbedingungen des Herzens zu suchen:

- Chronische Hypertonie
- Pulmonale Hypertonie
- Arteriovenöse Fistel
- Schwere Anämie

Klinisch unterscheidet man zwischen der akuten Herzinsuffizienz, deren Auslöser ein akut eintretendes, lebensbedrohliches Ereignis (Ischämie, Myokardinfarkt, Myokarditis, Lungenembolie, Bluthochdruckkrise, akute Klappeninsuffizienz, Perikardtamponade, Hypovolämie, Intoxikationen, thyreotoxische Krise oder Herzrhythmusstörungen) ist, und der chronischen Herzinsuffizienz, die schleichend progredient verläuft.

Die Herzinsuffizienz ist demzufolge das Resultat verschiedenster kardiovaskulärer Erkrankungen^{35 36 37}. In der Framingham-Studie wurde der Bluthochdruck als bedeutendster Auslöser für eine Herzinsuffizienz genannt⁶. Bei 75% der Patienten, die klinische Symptome einer Herzinsuffizienz aufwiesen, wurde auch eine Hypertonie diagnostiziert. In etwa 25% der Fälle war die Hypertonie die alleinige Ursache. Neuere Herzinsuffizienzstudien (SOLVD- und SAVE-Studie), welche neben den klinischen Anhaltspunkten auch eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung als Kriterium der Diagnostik fordern, identifizierten neben der Hypertonie die koronare Herzkrankheit als maßgebliche Ursache. In der 1999 veröffentlichten Studie von Crowie et al. über die „Inzidenz und Ätiologie der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung“ zeigte sich in 36% der Fälle die KHK als alleinige und häufigste Ursache. Die arterielle Hypertonie wurde nur bei 14% der Patienten als Auslöser nachgewiesen. Bei 34% blieb die Ätiologie unklar, 7% der Patienten hatten eine Klappenerkrankung und bei 5% war ein chronisches Vorhofflimmern ursächlich³⁸. Eine italienische Studie mit einem Patientenkollektiv von über 6200 Probanden erbrachte ebenfalls die koronare Herzkrankheit als Hauptursache³⁹. Bei 40% der Patienten fand sich eine ischämische Herzkrankheit, bei 32% eine dilatative Kardiomyopathie, bei 12% ein primäres Herzklappenvitium und nur bei 11% die arterielle Hypertonie als Ursache für die Herzinsuffizienz.

Sind Kardiomyopathien Grund für eine Herzinsuffizienz unterscheidet man zwischen einer primären und einer sekundären Form. Während der sekundären Form der Herzinsuffizienz eine eindeutige Ursache zuzuordnen ist, wie zum Beispiel eine medikamentös-toxische Genese (Beispiel Adriamycin²⁶), ist die Ursache bei der primären Form nicht bekannt^{1 40}.

Primäre Kardiomyopathien unterteilt man in dilatative, restriktive und hypertrophe Formen^{40 41 42}. Mit einer Inzidenz von zwei bis acht pro 100 000 Einwohner ist die dilatative Form (DCM) die häufigste Kardiomyopathie. Es kommt im Laufe der Erkrankung zu einer Kardiomegalie mit verminderter Pumpleistung beider Ventrikel, die hauptsächlich auf einer systolischen Kontraktionsstörung beruht^{4 40 42}. Die Ätiologie ist weitgehend ungeklärt, wobei bei einem Teil der Fälle der übermäßige Genuss von Alkohol eine Rolle spielen dürfte³⁴. Als weitere mögliche Ursache kommt ein Gendefekt in Betracht, in 20% der Fälle wurde eine familiäre Häufung beobachtet⁴³. Vielfach wird in letzter Zeit eine Autoimmunerkrankung als weitere Ursache diskutiert^{40 42 44}, da bei Patienten vermehrt antimitochondriale Antikörper im Blut nachgewiesen werden konnten⁴⁵.

Die Zwei-Jahres-Letalität bei Patienten im Stadium III nach NYHA beträgt 46%, somit ist die Prognose der dilatativen Kardiomyopathie ernst²⁶.

Eine weitere Form ist die hypertrophe Kardiomyopathie, für die eine eindeutige familiäre Disposition nachgewiesen wurde. Die familiäre Disposition geht auf einen Defekt des β -Myosin-Gens auf Chromosom 14 zurück^{4 46 47}. Klinisch stehen hier die Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn und Arrhythmien im Vordergrund und nicht die systolische Dysfunktion⁴².

Histologisch betrachtet kommt es sowohl bei der Kardiomyopathie als auch im Rahmen der koronaren Herzkrankheit zu einer pathologischen Veränderung des Herzmuskels^{4 26 45 48 49 50}. Die Erkrankung führt zu einem regionalen Verlust an Myozyten und einem Umbau des Ventrikels („Remodelling“) mit reaktiver zellulärer Hypertrophie^{48 51}. Bei Patienten mit einer KHK können die typischen Symptome Angina pectoris und Dyspnoe fehlen, der Verlauf und die Klinik ähneln dann einer dilatativen Kardiomyopathie, so dass nur die Koronarangiographie eine sichere Differentialdiagnose erlaubt⁵².

Für die Entstehung klinischer Symptome ist das „Vorwärtsversagen“ und/oder das „Rückwärtsversagen“ verantwortlich. Das Vorwärtsversagen wird durch das ver-

minderte Herzzeitvolumen mit verminderter Auswurfleistung des Herzens in die arterielle Strombahn verursacht. Das Rückwärtsversagen dagegen ist eine Folge der mangelhaften Entleerung einer oder mehrerer Herzkammern mit konsekutivem Blutrückstau. Je nach pathophysiologischer Situation spricht man von einer Rechtsherz-, Linksherz- oder Globalinsuffizienz.

Ferner lässt sich die Herzschwäche anhand der Herzaktionen klassifizieren. So spricht man bei einer verminderten Auswurfleistung von einer systolischen Herzinsuffizienz und bei einer Füllungsschwäche des Herzens von einer diastolischen Herzinsuffizienz.

Die pathologischen hämodynamischen Veränderungen beeinflussen das gesamte Herz-Kreislauf-System sowie andere Regelsysteme des Körpers. Dies bewirkt eine Steigerung des Plasma-Katecholaminspiegels mit konsekutiver „Downregulation“ der β -Rezeptoren und den Anstieg der vasokonstriktorisches Transmitter Angiotensin II und antidiuretisches Hormon (ADH). Durch die übermäßige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt es zu einer unphysiologischen Aldosteron-Freisetzung. Die pathobiochemischen Zusammenhänge sind nahezu vollständig geklärt. Neben den Veränderungen der neuroendokrinen Regelsysteme spielen eine Verminderung der Actinomyosin-ATPase⁵³ und postinflammatorische Zytokine eine Rolle⁵⁴.

Durch das Zusammenspiel von mangelnder kardialer Pumpleistung und der Ausschüttung vasokonstriktorisches Substanzen kommt es je nach Lokalisation und Ausprägung der Herzinsuffizienz zu einer Stauung der Lunge und gelegentlichen Pleuraergüssen mit Dyspnoe, Orthopnoe und gegebenenfalls zur Zyanose (dekompensierte Linksherzinsuffizienz). Zum Blutrückstau in die Leber mit Hepato- und möglicher Splenomegalie sowie zur so genannten Stauungsgastritis und peripheren Ödemen führt die Rechtsherzinsuffizienz.

Die Schilderung der Symptome seitens der Patienten ist im klinischen Alltag meist sehr unspezifisch. So fallen dem Patienten häufig Schwindel, Leistungsabfall und Belastungsdyspnoe als Erstsymptome auf. Eine Lungenerkrankung, Adipositas, fortgeschrittenes Alter, eine Anämie und eine Vielzahl anderer Erkrankungen können jedoch unglücklicherweise dieselben Symptome hervorrufen. Nächtliche Orthopnoe und paroxysmale Dyspnoe sind spezifisch für eine Herzinsuffizienz, aber jedoch wenig sensitiv^{55 56}.

Außerdem variieren die klinischen Symptome der Herzinsuffizienz und der linksventrikulären Dysfunktion stark. Etwa 20-40% der Patienten haben keine typischen Symptome einer Herzinsuffizienz⁵⁷.

1.2 Apparative Diagnostik: Rechtsherzeinschwemmkatheter, Spiroergometrie und ihre Aussagekraft

Zur Beurteilung von Schweregrad und Prognose der Herzinsuffizienz werden klinische und apparative Methoden eingesetzt. Die heute übliche klinische Einteilung nach der New York Heart Association basiert auf subjektiven Einschätzungen und hat daher eine geringe Reproduzierbarkeit und einen moderaten prognostischen Wert.

Tabelle 1

Schweregrade der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association³⁴

Grad	Symptome
1	keine subjektiven Beschwerden
2	Beschwerden bei stärkerer Belastung (Treppensteigen >2 Etagen)
3	Beschwerden bei leichterer Belastung (Treppensteigen <2 Etagen)
4	Beschwerden in Ruhe

Als apparative Methode gibt die Echokardiographie Aufschluss über morphologische Veränderungen der Herzhöhlen, des Klappenapparats und der umliegenden Strukturen. Es lassen sich die Ventrikelgröße, Klappenfehler, Shunt-Vitien, Perikardergüsse und Wandverdickungen darstellen. Außerdem kann die Fließgeschwindigkeit des Blutes in den unterschiedlichen Abschnitten des Herzens dopplersonographisch bestimmt und Bewegungsmuster des Herzmuskels und somit auch die Kammerfunktion analysiert werden. Eine Beurteilung von Druckverhältnissen und Flussvolumina ist nur indirekt und somit ungenau möglich. Echokardiographische Untersuchungen unter Belastung mit einem Fahrradergometer oder einem Laufband sind zwingend nötig zur funktionellen Beurteilung einer Herzinsuffizienz, verlangen jedoch einen großen Erfahrungsschatz des Untersuchers und gehen nicht selten mit großen technischen Problemen einher.

Als weiteres Diagnostikum steht dem Untersucher die konventionelle Röntgenaufnahme zur Verfügung. Die meist standardmäßig durchgeführte Röntgen-Thorax-Aufnahme liefert Aufschlüsse über die Größe des Herzens, Stauungszeichen der Lunge und mögliche Pleuraergüsse.

Eine weitere Methode, um eine Aussage über die Ventrikelfunktion zu treffen, ist die Radionuklidventrikulographie, die jedoch mit einer Strahlenbelastung einhergeht.

1.2.1 Swan-Ganz-Katheter

Eine objektive Beurteilung der Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung ist lediglich, mit der Einschwemmkatheteruntersuchung zu gewährleisten. Die Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung wird mittlerweile in nahezu jedem Krankenhaus mittlerer Größe mit einem Swan-Ganz-Katheter durchgeführt. Mit einem verhältnismäßig geringen technischen Aufwand lässt sich diese Untersuchung meist problemlos sowohl bei den schwerkranken Patienten der Intensivstation als auch bei ambulanten Patienten anwenden. Druckverhalten und Druckverlauf im großen und im kleinen Kreislauf sowie das Herzzeitvolumen mittels Thermodilutionsmethode lassen sich hiermit genau bestimmen.

1.2.1.1 Historie

Die historische Entwicklung des Herzkatheters begann 1929 in Berlin, als sich Dr. Werner Forssmann in einem heroischen Selbstversuch einen Katheter bis ins Herz führte. Er verfolgte dabei die Absicht, bei einer Reanimation die Medikamente schneller ins Herz injizieren zu können. Forssmann wurde für diese Idee im Jahre 1956 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Nach Ende des zweiten Weltkriegs trieben Cournand und Richards die Entwicklung des Herzkatheters voran und setzten ihn erstmalig zur Abklärung von angeborenen und erworbenen Herzfehlern ein. Im Hinblick auf die Einschwemmkathetertechnik erscheint die 1948 von Hellems gemachte Entdeckung des funktionellen Zusammenhangs zwischen Pulmonalarterienkreislauf und dem linken Herzen als wichtig. Mit der von Seldinger 1953 eingeführten perkutanen Einführungstechnik erübrigte sich die operative Freilegung der Venen, was eine schonende Katheteruntersuchung ermöglichte. Schließlich wurde die noch heute angewandte Technik des Balloneinschwemmkatheters 1967 von Swan und Ganz in die kardiologische Intensivmedizin eingeführt. 1967 kombinierten bereits Eklund und Holmgren die neu gewonnene Technik mit der Ergometrie, was 1970 erstmals von Roskamm und Reindell auch bei herzkranken Patienten zur Erforschung der Hämodynamik unter Belastung durchgeführt wurde.

1.2.1.2 Zentrale Hämodynamik

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kann unter Zuhilfenahme der Einschwemmkatheteruntersuchung die pathologische Veränderung der kardialen Funktion quantifiziert werden⁵⁸. Hierbei spiegeln die gemessenen Druckwerte in der Pulmonalarterie, im rechten Vorhof und die Schlagarbeit des rechten Ventrikels die Situation in der rechten Herzhälfte wieder. Die linke Hälfte des Herzens wiederum wird durch den pulmonalkapillären Verschlussdruck, das gemessene Herzzeitvolumen und die Schlagarbeit des linken Ventrikels repräsentiert. Die Beurteilung der zentralen Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung gibt Aufschluss über das kardiale Leistungsvermögen und die „kardiale Reserve“. Besteht eine Einschränkung, kommt es unter Belastung zu einem inadäquaten Anstieg von Herzminutenvolumen (HMV), dem pulmonalarteriellen Druck (PAP) und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP). Die Anstiegsgeschwindigkeit des Herzzeitvolumens ist zudem verlangsamt⁵⁸. Rosskamm teilte 1975 die kardiale Leistungsreserve anhand des Herzminutenvolumens und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks in vier Stadien ein. Im hämodynamischen Stadium 1 kommt es bei Belastung zu einem pathologischen Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdrucks, im Stadium 2 liegen dagegen bereits in Ruhe erhöhte Werte des pulmonalkapillären Verschlussdrucks vor. Die hämodynamischen Stadien 3 und 4 beziehen sich auf das Herzminutenvolumen, das im Stadium 3 nicht adäquat unter Belastung ansteigt und im Stadium 4 selbst in Ruhe erniedrigt ist⁵⁹.

Tabelle 2

Normalwerte und pathologische hämodynamische Befunde bei Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung in Ruhe und bei Belastung auf dem Fahrradergometer in liegender Position^{60 61 62}

Rechter Vorhof (RAP)	mittel	4–5 mmHg	<u>Erhöhung:</u> Primäre Ursachen: Rechtsherzinsuffizienz. Sekundäre Ursachen: Linksherzversagen, Rechtsherzinfarkt, Lungenembolie, primärer oder sekundärer pulmonaler Hypertonus, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Perikardtamponade.
-----------------------------	--------	----------	---

			<u>Erniedrigung:</u> Hypovolämie
Rechter Ventrikel	systolisch enddiastolisch	15–30 mmHg 3–12 mmHg	<u>Erniedrigung:</u> Hypovolämie
A. pulmonalis (PAP)	systolisch diastolisch mittel	15–30 mmHg 3–12 mmHg 9–16 mmHg	<u>Erhöhung:</u> Lungenembolie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Ventrikelseptumdefekt, PCWP-Erhöhung <u>Erniedrigung:</u> Hypovolämie
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)	mittel	8–12 mmHg	<u>Erhöhung:</u> Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Linksherzinsuffizienz, Überwässerung, Mitralklappenitium, Perikardtamponade. Bei PCWP = 20 mmHg Belastungsdyspnoe; 25–30 mmHg Ruhedyspnoe; 30–40mmHg Lungenödem. <u>Erniedrigung:</u> Hypovolämie
Herzminutenvolumen (HMV)		6–8 l/Min.	<u>Erhöhung:</u> Anämie, Sepsis, Fieber, Hyperthyreose <u>Erniedrigung:</u> Hypovolämie, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz.
Kardialer Index (CI)		> 2,5 ml/min./m ²	Bei kardialem Index=2,0–2,2 l/min/m ² Müdigkeit und Schwäche; 1,5–2,0 l/min/m ² kardiogener Schock; <1,5 l/min/m ² Tod

Normwerte in Ruhe und Belastung im Liegen

Belastung	RAP mittel	PAP mittel	PCWP mittel	HMV
Ruhe	4–5	12–16	8–12	6–8
25 Watt	4–8	18–20	18–20	8–12
maximale Belastung	4–10	25–35	20–22	16–24

1.2.2 Spiroergometrie

Auch wenn die Einschwemmkatheterisierung mittlerweile aufgrund ihrer routinemäßigen und komplikationsarmen Anwendung als semiinvasive Untersuchung angesehen wird, ist die Invasivität ihr Nachteil. Eine nichtinvasive, objektive Untersuchungsmethode mit nicht weniger bedeutsamer Aussagekraft ist die Spiroergometrie.

1.2.2.1 Historie

Die ersten Versuche, den menschlichen Stoffwechsel bei körperlicher Belastung zu untersuchen, wurden 1790 von Lavoisier (Seguin und Lavoisier) unternommen. 1888 gelang erstmals die quantitative Analyse des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalts im gesammelten Exspirium durch ein von Zuntz und Lehmann entwickeltes Verfahren. Dieses Verfahren wurde 1911 von Douglas, im so genannten Douglasbeutel, weiterentwickelt. Er sammelte die ausgeatmete Luft in einem Gasbeutel, um sie später analysieren zu können. 1929 war das Jahr der Geburtsstunde der kombinierten Spiroergometrie, als es Knipping gelang, mittels eines Spirographen unter exakt vorgegebener und reproduzierbarer Belastung nichtinvasiv die Atmung und den Gasaustausch zu berechnen. In den 60er-Jahren setzte sich die spiroergometrische Untersuchung als routinemäßiges Diagnostikum durch und die damit gewonnenen Daten wurden mit der kardialen Reserve in Zusammenhang gebracht. Reindell beschrieb 1956 den Herzvolumen-Leistungsquotienten, der sich aus der Beziehung zwischen der röntgenologischen Herzgröße und dem Sauerstoffpuls ergab.

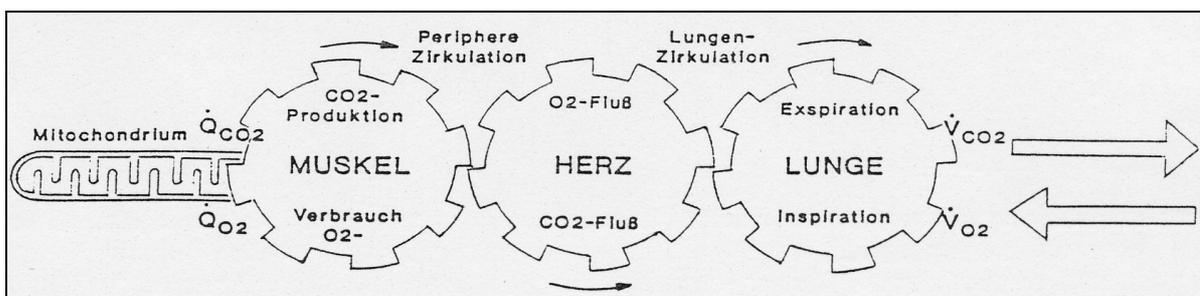
Obwohl die Spiroergometrie seit mehr als 40 Jahren ein fester Bestandteil in der sportmedizinischen Diagnostik ist, etablierte sie sich als Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der kardiopulmonalen Situation bei kardiologischen Patienten nur schleppend. Erst Ende der 80er-Jahre kam der Spiroergometrie durch technische Verbesserungen der Messapparaturen, dem „Breath-by-breath-Verfahren“ und der computergestützten Datenerfassung und Verarbeitung eine größere Bedeutung zu.

1.2.2.2 Maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO₂) Atemäquivalent für CO₂ und die anaerobe Schwelle

Heutzutage lassen sich die Kinetik, Schwellen- und Maximalwerte der Sauerstoffaufnahme, die anaerobe Schwelle und die Belastbarkeit des Patienten bestimmen, was differenzierte Einblicke in Funktion und Leistungsvermögen von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel ermöglicht^{63 64 65 66 67}. Da die Sauerstoffaufnahme von verschiedenen Organsystemen und deren Funktionalität beeinflusst wird, ist eine Interpretation der Werte oft schwer, da sie Ausdruck des komplexen Zusammenspiels der verschiedenen Anteile des Energiehaushaltes sind.

Abbildung 1

Interaktion von Skelettmuskulatur, Herz-Kreislauf-System, Blut und Lunge bei Belastung⁶⁴



An der Energieumsetzung sind Herz, Lunge, Blut und Muskulatur bis hin zu den Zellorganellen beteiligt und beeinflussen somit die gemessenen Werte. Ein Rückschluss über die kardiale Funktion ist aus diesem Grund nur nach Ausschluss von Erkrankungen der übrigen Organsysteme möglich⁶⁷. Erschwerend kommt hinzu, dass die von uns untersuchte individuelle maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO₂) von der Schwere der Erkrankung, der Motivation des Patienten und der subjektiven Entscheidung des Untersuchers die Belastungssituation abubrechen, abhängt.

- **Maximale Sauerstoffaufnahme und peakVO₂**

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist als Plateauphase der Sauerstoffaufnahme trotz steigender Belastung definiert. Vergleichende Untersuchungen zwischen Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion und gesunden Probanden haben gezeigt, dass diese Plateauphase im Patientenkollektiv fast nie erreicht wird^{68 69 70}. Daher wird bei Untersuchungen üblicherweise peakVO₂ als vergleichbarer Parameter herangezogen. PeakVO₂ ist als die individuelle maximale Sauerstoffaufnahme bei Abbruch der

Belastung festgelegt und von denselben äußeren und inneren Faktoren wie die maximale Sauerstoffaufnahme abhängig, aber nicht mit ihr identisch.

Die erhobenen Daten müssen immer in Bezug zu Sollwerten beurteilt werden. Die Sollwerte wurden unter Berücksichtigung des Geschlechts, des Alters, des Körpergewichts und der Art der Belastung (Fahrradergometer oder Laufband) für Normalpersonen mit überwiegend sitzender Lebensweise von Hansen et al.⁷¹, Pothoff et al.⁷² und Meyer et al.⁷³ definiert.

Tabelle 3

Sauerstoffaufnahme in ml/kg/min in Ruhe und bei maximaler Belastung bei Normalpersonen⁷⁴

	Männer Ruhe	Männer maximale Belastung	Frauen Ruhe	Frauen maximale Belastung
trainiert	4,8	67	3,3	55
untrainiert	3,2	44	2,3	38

Werte als Mittelwerte angegeben; in ml/kg/min

Nemanich et al.⁷⁵, Hansen et al.⁷¹ und Cohen-Solal et al.⁷⁰ fanden bei Herzpatienten als Ausdruck der Herzinsuffizienz eine reduzierte Sauerstoffaufnahme (VO_2) bei submaximaler Belastung im Vergleich zu gesunden Probanden.

Einschränkungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit drücken sich auch in niedrigeren Werten für peakVO_2 aus. Den kardiopulmonalen Zusammenhang macht das Ficksche Prinzip deutlich. So lassen sich die Sauerstoffaufnahme und das Herzzeitvolumen mit folgender Formel berechnen:

$$\text{VO}_2 = \text{Herzzeitvolumen} \times \text{AVDO}_2$$

Je stärker das Herzzeitvolumen also bei maximaler Belastung erniedrigt ist und je schneller die arteriovenöse Reserve (AVDO_2) erschöpft ist, desto geringer fällt die peakVO_2 aus. Die Folge ist, dass die Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung eine semiquantitative Beurteilung nicht nur des Herzzeitvolumens erlaubt, sondern auch die Abschätzung der kardialen Reserve ermöglicht^{76 77 78}. Unter Berücksichtigung dieser Überlegung bildeten Weber et al.⁶⁷ und Huber et al. 5 Funktionsklassen für Patienten mit einer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom Ausmaß der Einschränkung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und bei maximaler Belastung.

Tabelle 4

Weber Klassifikation⁶⁷

Klasse	Schweregrad der Leistungseinschränkung	VO ₂ (ml/kg/min) anaerobe Schwelle	peakVO ₂ (ml/kg/min)
A	leicht bis keine	> 14	>20
B	leicht bis mäßig	11-14	16-20
C	mäßig bis schwer	8-11	10-16
D	schwer	5-8	6-10
E	sehr schwer	<4	<6

Mit dem Schweregrad der kardialen Einschränkung nimmt die aufgenommene Menge Sauerstoff an der anaeroben Schwelle und bei maximaler Leistung ab.

Weitere Untersuchungen konnten verdeutlichen, dass die Beziehung zwischen der objektiven Leistungsfähigkeit, definiert nach der VO₂/kg der Weberklassifikation, und den funktionellen Klassifikationen (NYHA=New York Heart Association 1964, CCS=Canadian Cardiovascular Society 1975, AMA=American Medical Society 1960) nur vage und nicht signifikant ist. Die Stadien I, II, III entsprechen im Mittel der Weberklassifikation Grad C (8-11 ml/kg/min) in Bezug zur anaeroben Schwelle bei der Fahrradergometrie beziehungsweise Grad B (11-14 ml/kg/min) bei der Verwendung einer Laufbandergometrie. Bei Belastungsabbruch entspricht die subjektive Einschätzung der Patienten NYHA I den Weberklassen A und B, die Stadien II und III der Weberklasse C⁷⁹. Auch die von van den Broek et al.⁸⁰ und Dunselman et al.⁸¹ beobachteten Überschneidungen der Sauerstoffaufnahme zwischen den NYHA II und NYHA III klassifizierten Patienten lassen Rückschlüsse auf die Inkongruenz zwischen der subjektiven und objektiven Einschätzung zu.

- **Atemäquivalent für Kohlendioxid (V_E/VCO₂)**

Der menschliche Organismus gibt in Ruhe und vermehrt bei körperlicher Anstrengung Kohlendioxid über die Lunge an die Umwelt ab. Bei körperlicher Anstrengung bildet der Körper an zwei Stellen Kohlendioxid (CO₂) und die Menge an CO₂, die pro Zeiteinheit abgegeben wird, steigt. Zum einen entsteht Kohlendioxid als „Abfallprodukt“ bei der metabolischen Oxidation, wobei 75% des aufgenommenen Sauerstoffs (O₂) in Kohlendioxid abgebaut werden, zum anderen entsteht CO₂ bei der Pufferung von Laktat.

Die Ventilation ist mit dem CO₂-Gehalt des Bluts eng verknüpft, weshalb die graphische Darstellung der beiden Parameter (Ventilation und VCO₂) einen ähnlichen Kurvenverlauf zeigt. Das Atemäquivalent errechnet sich aus dem Verhältnis der Ventilation (V_E) zur Kohlendioxidproduktion (VCO₂):

$$V_E/VCO_2 = \text{Ventilation/Kohlendioxidabgabe}$$

Das Atemäquivalent definiert die Menge an ventilerten Atemgasen, um einen Liter CO₂ aus dem Kreislauf zu entfernen. Bei gesunden Probanden liegt der Ruhewert zwischen 25 und 30 und fällt zu Beginn der submaximalen Belastung etwas ab, um im weiteren Verlauf der Belastung wieder anzusteigen⁸². Eine Erhöhung des Atemäquivalents für Kohlendioxid findet sich unter anderem bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Ausdruck einer eingeschränkten Atemeffizienz. Da das Atemäquivalent für Kohlendioxid als Parameter der Atemeffizienz immer mehr an Bedeutung gewinnt, wurde V_E/VCO₂ als weitere Parameter in unserer Untersuchung berücksichtigt.

- ***Anaerobe Schwelle***

Die anaerobe Schwelle wird erreicht, wenn die Sauerstoffversorgung unter steigender Belastung im Gewebe inadäquat wird. Ab diesem Punkt wird die aerobe Energiebereitstellung durch einen anaeroben Metabolismus ergänzt. Die bei diesem Prozess entstehende Milchsäure (Laktat) wird durch Bikarbonat gepuffert und führt zu einer gesteigerten CO₂-Produktion. Der gesteigerte Kohlendioxidgehalt des Bluts führt letztendlich über die Erregung der Chemorezeptoren zu einer gesteigerten Ventilation. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die anaerobe Schwelle nicht den Beginn des anaeroben Stoffwechsels widerspiegelt, sondern ein Ungleichgewicht zwischen Laktatproduktion und -eliminierung wiedergibt^{83 84}. Aus diesem Grund wird gelegentlich der Begriff ventilatorische Schwelle gewählt.

Ein großer Vorteil in der Bewertung der anaeroben Schwelle ist ihre Unabhängigkeit von der Motivation des Probanden und der Einschätzung des Untersuchers. Aus diesem Grund ist die anaerobe Schwelle ein zuverlässiger Parameter zur Beurteilung der kardialen und pulmonalen Situation^{64 65 85 86 87 88}. Je schlechter die Leistungsfähigkeit des Probanden ist, desto niedriger liegt die anaerobe Schwelle^{63 67 89 90}. Grund dieser Leistungsschwäche ist die linksventrikuläre Dysfunktion und der damit vergesellschaftete Abfall des Herzzeitvolumens mit anschließender chronischer

Minderperfusion der Arbeitsmuskulatur. Es zeigte sich, je ausgeprägter das maximale Herzzeitvolumen eingeschränkt war, desto niedriger war die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle⁹⁰. Sullivan bewies schließlich in seiner 1989 veröffentlichten Arbeit die signifikante Korrelation zwischen der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und der Förderleistung des Herzens⁷⁷.

Auch ist die Anstiegssteilheit der Sauerstoffaufnahme zu Beginn der Belastung bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion ist geringer als bei gesunden Vergleichspersonen^{70 73 91}. Am geringsten ist sie bei einer schweren Herzinsuffizienz und somit vom Schweregrad der Erkrankung abhängig⁹². Außerdem fanden sich Hinweise, dass die Anstiegssteilheit der Sauerstoffaufnahme in reziproker Beziehung zur NYHA-Klassifikation steht⁹³.

1.3 Prognostische Indikatoren der Herzinsuffizienz

Nach wie vor geht die Herzinsuffizienz mit einer hohen Mortalität einher. Dabei ist die Sterblichkeit unabhängig von der Ursache der Herzinsuffizienz. Sie ist trotz verbesserter Therapiekonzepte bei Herzklappenerkrankungen und der medikamentösen Behandlung der limitierenden Faktoren wie dem Bluthochdruck und der koronaren Herzkrankheit inakzeptabel hoch^{19 94}. Da die Herztransplantation oft der letzte Ausweg bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA IV) ist, ist es wichtig objektivierbare Kriterien und limitierende Faktoren zu finden, anhand derer sich die Prognose beeinflussen lässt und sich Entscheidungen bezüglich der Therapie treffen lassen.

Die folgenden prognostischen Größen sollten in einer standardisierten Evaluation bei Patienten mit einer systolischen Dysfunktion berücksichtigt werden:

- New York Heart Association (NYHA) Klassifikation
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und kardialer Index (CI)
- Begleitende diastolische Dysfunktion
- Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF)
- PeakVO₂ und die zentrale Hämodynamik unter Belastung
- Parameter der verminderten Gewebperfusion wie der mittlere arterielle Blutdruck, Kreatininclearance im Rahmen der sekundären Niereninsuffizienz (<60 ml/min).

Bei der Beurteilung von herzinsuffizienten Patienten ist die NYHA-Klassifikation trotz ihrer Abhängigkeit vom Untersucher ein fester Bestandteil. Prospektive Studien zum therapeutischen Nutzen von ACE-Inhibitoren zeigen, dass die Beurteilung der Patienten mit einer systolischen Dysfunktion anhand der NYHA-Klassifikation eng mit der Mortalität vergesellschaftet ist^{52 95 96 97}.

Bereits in den 80er- und 90er-Jahren wurden Studien mit Patientenkollektiven durchgeführt, deren Spektrum von NYHA II bis IV reichte. Die dabei gewonnen Daten wurden invasiv mit dem Rechtsherzeinschwemmkatheter und nichtinvasiv mit der Spiroergometer unter Belastung erhoben und ließen bereits objektivierbare prognostische Aussagen zu^{62 98}. So fand Franciosa 1983 einen schwachen aber signifikanten Zusammenhang zwischen dem linksventrikulären Füllungsdruck - der bis

dato als prognostischer Faktor eingestuft wurde - und der Mortalität der Patienten²⁶. Weitere Studien zeigten die prognostische Aussagekraft des pulmonalkapillären Verschlussdruck unter den invasiv-gemessenen Parametern^{99 100 101 102}. In ihren Untersuchungen konnten Saxon, Glover und Littler sowie Stevenson unabhängig voneinander an unterschiedlichen Patientenkollektiven die prognostische Aussagekraft des pulmonalkapillären Verschlussdrucks nachweisen^{26 53 103 104}.

Bei Patienten mit einer systolischen Dysfunktion im Rahmen einer Myokarditis konnte die prognostische Aussagekraft des Pulmonalarteriendrucks in einer prospektiven Studie belegt werden¹⁰⁵.

Roul beschrieb 1995 zusammenfassend die bessere prognostische Aussagekraft der Hämodynamik im Vergleich zur klinisch angewandten NYHA-Klassifikation⁹⁸.

Eine zentrale Rolle in der Beurteilung des prognostischen Krankheitsverlaufs spielt bei Patienten im Endstadium der koronaren Herzkrankheit das Herzzeitvolumen. Es konnte gezeigt werden, dass die Prognose in der 5-Jahres-Überlebensrate mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von größer als 94% gut war, wenn das Herzzeitvolumen auf über 12,5 l/min gesteigert werden konnte. Hingegen war die Prognose bei Patienten mit einem Herzzeitvolumen kleiner als 10 ml/min mit 69-79% deutlich eingeschränkt¹⁰⁶. Auch die linksventrikuläre Auswurfraction wird in einer heterogenen Gruppe mit linksventrikulärer Schwäche als prognostischer Indikator angesehen^{107 108 109}. So beschreibt die Val-HeFT Studie eine geringere Überlebenszeit bei Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraction. Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraction von 35% hatten folglich eine signifikant geringere Sterblichkeitsrate in den anschließenden 23 Monaten als Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraction von 17% (14% gegenüber 26 % Mortalitätsrate)¹⁰⁷. Eine linksventrikuläre Auswurfraction kleiner als 20% ist typischerweise mit einer schlechten Prognose verknüpft und wird von einigen Autoren bei symptomatischen Patienten als Indikation zur Herztransplantation angesehen^{110 111}.

Die linksventrikuläre Auswurfraction sollte jedoch nicht als einziger Parameter für die Kurzzeitprognose und die Dringlichkeit der Transplantation bei Patienten mit einer schweren linksventrikulären Dysfunktion in Betracht gezogen werden, da verschiedene Studien die Aussagekraft nur bei Patienten mit einer Auswurfleistung größer als 25% nachweisen konnten¹⁶.

Als nichtinvasive und somit schonendere Untersuchungsmethode hat sich im Management von Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz und der Auswahl von Patienten, die einer Herztransplantation zugeführt werden sollen, die Spiroergometrie als ein unverzichtbares Hilfsmittel etabliert. In den letzten Jahren wurden verschiedene prognostische Indikatoren identifiziert, die eine Stratifizierung der Behandlungsmethoden der Herzinsuffizienz möglich machen. So kann durch die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und am Ende der Belastung die kardiale Reserve ohne großen Aufwand gemessen und der Schweregrad der Herzinsuffizienz beurteilt werden⁶⁷. Auch in der Sportmedizin wird diese Untersuchungsmethode als probates Mittel zur Abklärung des Trainingszustandes bei gesunden Probanden genutzt^{112 113 114}.

Als unspezifischste Größe wurde der körperliche Fitnesszustand bei Patienten aber auch bei gesunden Probanden als starker unabhängiger Risikofaktor sowohl für eine erhöhte kardiale Mortalität als auch für die Gesamtmortalität dargestellt^{115 116 117 118 119}. Dementsprechend geht ein schlechter Fitnesszustand mit einer eingeschränkten maximalen Sauerstoffaufnahme von kleiner als 21 ml/kg/min einher und führt nicht nur bei kardiologischen Patienten (KHK, Herzinsuffizienz) sondern auch bei gesunden Probanden zu einer erhöhten Sterblichkeit. Im Gegensatz dazu scheint der Fitnesszustand mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme größer als 35 ml/kg/min einen protektiven Charakter auf das Überleben zu besitzen¹¹⁵. Zusätzlich wurde von mehreren Autoren eine Senkung der Sterblichkeit bei Gesunden und Patienten um 8-18% pro Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme um eine metabolische Einheit (MET=3,5 ml/kg/min) beschrieben^{116 118 120 121}.

In der Kardiologie hat sich in den letzten 20 Jahren vor allem die maximale Sauerstoffaufnahme als gewichtiger Indikator zur Abschätzung der Prognose etabliert. In Untersuchungen wurde eine enge Korrelation zwischen VO_2 und der Prognose der Patienten gefunden. Eine peakVO_2 von kleiner als 10 ml/kg/min ging mit einer Ein-Jahresmortalität von 77% einher, während eine peakVO_2 zwischen 10 und 18 ml/kg/min nur eine Mortalität von 21% nach sich zog¹²². In der V-HeFT Studie wurde der so genannte „cutpoint“ auf 10 ml/kg/min festgelegt, der als Indikator über eine gute oder schlechte Prognose entscheiden soll. Bei der von Cohn et al. durchgeführten Verschiebung des „cutpoints“ auf 13 ml/kg/min fanden sich jedoch keine nennenswerte Veränderung bezüglich der Prognose¹²³. Als „cutpoint“ wurde schließlich von Mancini

et al. die maximale Sauerstoffaufnahme von 14 ml/kg/min festgelegt, dessen Unterschreitung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht¹²⁴. In diesem Zusammenhang beschrieb Metra et al. bei Patienten mit einer schweren linksventrikulären Dysfunktion (Ejektionsfraktion von 22% (+/-8%)) eine Überlebensrate von 86% bei den Patienten, die oberhalb des von Mancini festgelegten „cutpoints“ lagen und eine Überlebensrate von 68% für das Patientenkollektiv dessen peakVO₂ kleiner als 14 ml/kg/min war¹²⁵.

Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und einer koronaren Herzkrankheit im Endstadium, die einen Zeitraum von 3 Jahren nicht überlebten, hatten im Vergleich mit den Überlebenden sowohl eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Auswurfleistung als auch eine niedrigere peakVO₂ von 13 gegenüber 18ml/kg/min⁸⁰.

Auf Grund der Vielzahl von unabhängigen Untersuchungen wird die Spiroergometrie als fester Bestandteil der Routineuntersuchung bei herzinsuffizienten Patienten¹²⁶ und die maximale Sauerstoffaufnahme als bedeutender prognostischer Faktor anerkannt^{99 100 122 124 127 128 129}.

Nicht zuletzt deshalb wurde die maximale Sauerstoffaufnahme als wichtiges Kriterium ins diagnostische Schema zur Indikationsstellung von Herztransplantation aufgenommen^{126 130 131 132}. Die Indikation zur Herztransplantation empfiehlt Mancini et al. bei Patienten mit einer peakVO₂ kleiner als 14 ml/kg/min, da die kumulative Ein-Jahresüberlebensrate bei Patienten, die nicht transplantiert wurden nur bei 47% lag¹²⁴. Allerdings darf die Zahl 14 nicht als „magische Zahl“ bei der Indikationsstellung zur Herztransplantation angesehen werden^{133 134 135}. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass es keinen abrupten „cutoff-point“ gibt, sondern ein kontinuierlicher Zusammenhang besteht^{123 127 134 135 136}.

Ausschlaggebend für eine Herztransplantation ist heute eine maximale Sauerstoffaufnahme kleiner als 10 ml/kg/min. Untersuchungsergebnisse zwischen 10 und 14 ml/kg/min müssen durch zusätzliche Parameter ergänzt werden, um eine definitive Entscheidung über eine Herztransplantation treffen zu können^{126 131 132}.

Auch die Atemökonomie spielt eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, den Schweregrad einer Herzinsuffizienz einzuschätzen und die Prognose zu beurteilen. Die respiratorische Antwort auf körperliche Belastung ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz gesteigert^{137 138}. Demzufolge muss pro expiratorisch abgegebenem Liter Kohlendioxid vermehrt Luft ventiliert werden.

Es wurden in verschiedenen Studien signifikante Zusammenhänge zwischen dem Atemäquivalent für Kohlendioxid und der kardialen Leistungsfähigkeit, sowie der Mortalität der Patienten gefunden^{99 101 139 140 141}. Eine Erhöhung des Atemäquivalents für Kohlendioxid auf Werte größer als 34-35 stellt einen unabhängigen und ungünstigen Parameter für die Prognose der Patienten und somit einen Parameter für die Risikostratifizierung dar^{137 139 141 142}.

Des Weiteren treten in den letzten Jahren neben den Daten der Spiroergometrie und des Swan-Ganz-Katheters in der prognostischen Beurteilung der Herzinsuffizienz immer mehr das neurohumorale System und seine Aktivierung in den Vordergrund. Während es bereits bei einer leichten linksventrikulären Dysfunktion zum Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) und des brain natriuretischen Peptids (BNP) kommt, sind die Spiegel von Noradrenalin, Adrenalin, Endothelin, Renin, Angiotensin II und Aldosteron eng mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und der Prognose des Patienten verknüpft¹⁴³. In der letzten Zeit hat speziell das brain natriuretische Peptid einen wichtigen Stellenwert in der Labordiagnostik der Herzinsuffizienz erlangt. Aus prognostischer Sicht wird eine Erhöhung des brain natriuretischen Peptids im Plasma als erhöhtes Risiko gewertet, am plötzlichen Herztod zu sterben^{144 145 146 147}.

Es wird geschätzt, dass jede Erhöhung des Plasma-BNP-Spiegels um 100 pg/ml mit einer Steigerung des relativen Risikos bezüglich eines tödlichen Ereignisses um 35% einhergeht¹⁴⁸. Der Stellenwert des brain natriuretischen Peptids ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt.

Nicht zuletzt spielt auch die Genese eine Rolle. So ist bei vergleichbarer Einschränkung der kardialen Funktion die ischämische Ursache gegenüber der nicht-ischämischen als prognostisch ungünstig zu werten. Selbstverständlich spielen sowohl das Alter der Patienten als auch die Dauer der Erkrankung eine Rolle. Das Geschlecht hingegen besitzt keine Aussagekraft¹⁶.

Material und Methodik

2.1. Studienaufbau und Durchführung

2.1.1 Studienaufbau

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum von Juli 2002 bis Mai 2003 in einer ambulanten Routineuntersuchung erhoben. Die Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in der Herz- und Thoraxambulanz durchgeführt.

Ziel der Studie war es, durch simultane Messung von Sauerstoffaufnahme und hämodynamischen Parametern zu untersuchen, ob bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein Zusammenhang zwischen der hämodynamischen Beeinträchtigung und der Sauerstoffaufnahme besteht.

Bei allen Patienten bestand die Indikation zur Einschwemmkatheteruntersuchung aus dreifachem Grund:

1. Die Untersuchung ermöglichte die Einschätzung der Schwere der funktionellen Beeinträchtigung nach objektiven Gesichtspunkten.
2. Es konnte anhand der Untersuchungsergebnisse festgelegt werden, welchen körperlichen Anstrengungen sich der Patient in Zukunft aussetzen darf.
3. Es war die Abschätzung einer Prognose möglich.

Die Bestimmung der anaeroben Schwelle und der maximalen Sauerstoffaufnahme diente der Gewinnung von Verlaufsparemtern, deren Entwicklung so dauerhaft überprüft werden können. Es war nicht von einem erhöhten gesundheitlichen Risiko für die Patienten durch eine Teilnahme an dieser Studie auszugehen. Die Aufklärung erfolgte ausführlich und persönlich.

Einschlusskriterien für die Probanden waren eine Herzinsuffizienz vom Stadium II-IV nach der NYHA-Klassifikation mit nachgewiesener systolischer Ventrikelkontraktionsstörung, eine mindestens seit 6 Monaten bestehende Anamnese der Herzinsuffizienz und eine medikamentöse Standardtherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern (Angiotensin-Converting-Enzym) und β -Blockern sowie gegebenenfalls

Digitalisglykosiden. Die therapeutische Betreuung sollte ambulant möglich und die Patienten mit einer Fahrradergometrie belastbar sein.

Als Ausschlusskriterien galten eine dekompensierte Herzinsuffizienz, beziehungsweise das Vorliegen einer Herzinsuffizienz Stadium V, eine symptomatische koronare Herzkrankheit mit Belastungsangina, eine instabile Angina pectoris oder Zeichen der Ruhe- oder Belastungsischämie im EKG. Auch wurden Schrittmacherträger mit überwiegender Schrittmacherstimulation und Patienten mit einer Hypertonie in Ruhe von systolisch größer als 180 mmHg und diastolisch kleiner als 100 mmHg ausgeschlossen. Zusätzliche internistische Ausschlusskriterien waren pulmonale Erkrankungen auf Grund der verminderten Sauerstoffaufnahmekapazität in Ruhe und unter Belastung, schwerwiegende Funktionsstörungen der Leber, Niere und des hämatologischen Systems. Ebenfalls zum Ausschluss führten bekannte konsumierende Erkrankungen, Schwangerschaft, Mitochondriopathien und Myopathien. Neben dem Mindestalter von 18 Jahren und dem maximalen Alter von 80 Jahren war ein geistiger Zustand erforderlich, der Einsicht in Studienablauf und Risiken gestattete.

2.1.2 Durchführung

Die 45 Patienten wurden nach folgendem Schema untersucht: Sie wurden in bequemer Kleidung und mit festen Schuhen frühestens 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit oder dem Genuss von Kaffee und/oder Nikotin sowie frühestens 12 Stunden nach schwerer körperlicher Belastung auf einem computergesteuerten Fahrradergometer in liegender Position getestet. Vor der Belastung wurde in Ruhe ein 12-Kanal-EKG geschrieben und nichtinvasiv der Blutdruck gemessen. Anschließend erfolgte die Platzierung des Pulmonalarterienkatheters. Über die Punktion einer Kubitalvene wurde zunächst unter sterilen Kautelen eine 8F-Schleuse angelegt, über welche ein handelsüblicher dreilumiger Swan-Ganz-Einschwemmkatheter mit integriertem Wärmedraht und Thermistorelement (Firma Baxter 139F75[®]) vorgeschoben wurde, bis sich in der Registrierung der über den Katheter gemessenen Druckkurve die typische rechtsatriale Kurve darstellte.

Durch Füllen des sich an der Katheterspitze befindlichen Ballons mit 1,5 ml Luft wurde der Einschwemmkatheter bis in die pulmonalkapilläre Verschlussposition vorgeschoben. Die richtige Position war, anhand der typischen Druckkurve zu identifizieren (siehe Abbildung 2). Im Anschluss wurde der pulmonalkapilläre

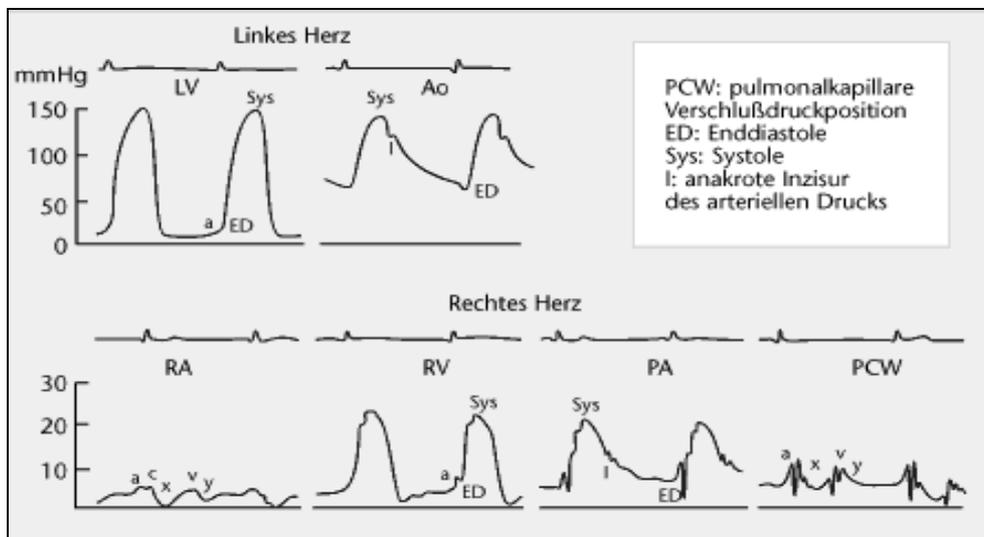
Verschlussdruck, der die Druckverhältnisse im linken Herzen und hier speziell den enddiastolischen Druck im linken Ventrikel (LVEDP) widerspiegelt, gemessen.

$$\text{LVEDP} = \text{LAP}_m \text{ (Left atrial pressure)} = \text{PCWP}_m = \text{PAP}_d$$

Durch Entlüften des Katheterballons und somit entblocken der kapillaren Strombahn wurden die pulmonalarteriellen Druckwerte gemessen.

Abbildung 2

Druckkurvenverläufe am gesunden Herzen¹⁴⁹



Die Messung des Herzzeitvolumens erfolgte kontinuierlich mit Hilfe der Thermodilutionsmethode und Berechnung der Verdünnungskurve. Weiterhin wurde der rechtsatriale Druck gemessen, computergestützt der kardiale Index, die rechtsventrikuläre und die linksventrikuläre Schlagarbeit des Herzens (RW, LW) berechnet.

Unter Punktion der Arteria radialis wurden invasiv der systolische und diastolische Blutdruck und mittels Blutgasanalyse, die Sauerstoffaufnahme gemessen.

Die Messung der Atemgase durch ein Spirometriegerät (Metalyzer[®] der Firma Cortex, Dresden) erfolgte über eine Gesichtsmaske mit einem Totraum von 130 ml, welche eine normale Atmung über den Mund erlaubt. Die integrierten Sensoren ermöglichten die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme anhand eines Mischkammerverfahrens.

Die kontinuierlich erhobenen Daten wurden jeweils über ein 10-Sekunden-Intervall gemittelt und nach einer Stabilisierungsphase von 2 Minuten die letzten 10-Sekunden-Mittelwerte als Ruhewerte festgelegt. Daraufhin erfolgte die körperliche Belastung, welche als Fahrradergometrie im Liegen durchgeführt wurde. Wir richteten uns nach den Empfehlungen verschiedener Studien (siehe Seite 32) und benutzten ein Stufenbelastungsprogramm, welches nicht länger als 12 Minuten dauerte, die Steigerung der Leistung kleiner als 25 Watt pro Belastungsstufe waren und die jeweiligen Belastungsstufen nicht länger als 2 Minuten dauerten. Die Trittfrequenz betrug 50 Umdrehungen pro Minute. Nach einer Aufwärmphase im Leerlauf erfolgte alle 2 Minuten eine Steigerung der Belastung um 20 Watt. Am Ende jeder Stufe erfolgte die Bestimmung von Blutdruck, RAP, PAP, PCWP, RW, LW, V_E/V_{CO_2} und VO_2 . Die Maximalwerte wurden als Mittel der letzten 10 Sekunden vor Abbruch der Belastung bestimmt. Außerdem wurde am Ende jeder Stufe ein 12-Kanal-EKG geschrieben.

Die Bestimmung der anaeroben Schwelle erfolgte im Anschluss an die Untersuchung graphisch durch die V-Slope-Methode, V_E/VO_2 -Methode, über den respiratorischen Quotienten und den endexpiratorischen Partialdruck (siehe Seite 34).

Die Belastungsintensität wurde so lange gesteigert, bis die Patienten die Belastung aus Erschöpfung abbrachen oder eines der folgenden Abbruchkriterien erreicht wurde:

- Subjektive Erschöpfung, Luftnot, Schwindel oder Brustschmerzen
- Horizontale oder deszendierende ST-Senkungen $>0,2$ mV oder ST-Hebungen $>0,1$ mV
- Neuauftreten eines Schenkelblockbildes im EKG
- Erreichen einer altersadaptierten Herzfrequenz $((200 - \text{Alter}) * 0,8)$
- Systolischer Blutdruck >200 mmHg, diastolischer Blutdruck >115 mmHg
- Blutdruckabfall
- Supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen

Nach Belastungsende erfolgte eine weitere Beobachtung der Patienten und der Parameter für 6 Minuten. Danach wurden die Messgeräte den Patienten abgenommen und die Zugänge gezogen. Zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung standen ein Notfallset und ein Defibrillator bereit.

2.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 45 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen:

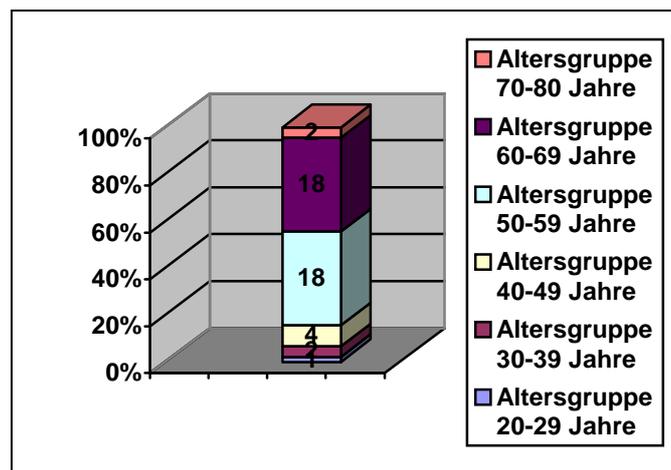
Tabelle 5
Patientenkollektiv

Geschlecht	8/37 (w/m)
Alter in Jahren	57 Jahre (+9,71)
Größe in cm	176 cm (+9)
Gewicht in kg	80 kg (+20)
Genese der Herzinsuffizienz	22/23 (KHK/CMP)
NYHA Klassifikation	9/34/2 (II/III/IV)

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 57 (+/- 9,71) Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung und reichte von 23 Jahren bis maximal 72 Jahren.

Abbildung 3

Altersverteilung



Die Größe der Versuchspersonen reichte von 154 cm bis 194 cm, was einem Mittelwert von 176 (+9) cm entspricht. Das Gewicht wurde im Minimum mit 44 kg gemessen und im Maximum mit 127 kg. Durchschnittlich wogen die Patienten 80 (+20) kg.

2.3 Swan-Ganz-Katheter: Technische Prinzipien und Ablauf einer Einschwemm-katheteruntersuchung, Komplikationen und Thermodilution

2.3.1 Technische Prinzipien und Ablauf einer Einschwemm-katheteruntersuchung

Die heutige Verwendung von Einschwemm-kathetern dient der Beurteilung der zentralen Hämodynamik unter Ruhe- und Belastungsbedingungen. Nahezu ausschließlich werden hierzu die 3-fachlumigen, weichen Rechtsherzeinschwemm-katheter verwendet, auch bekannt als Swan-Ganz-Einschwemm-katheter^{150 151}. Während durch das flüssigkeitsgefüllte Lumen die Druckmessung und die Druckübertragung erfolgt, sowie Blutentnahmen möglich sind, lässt sich über das andere Lumen ein kleiner Ballon an der Spitze des Katheters mit Luft aufblasen. Dieser aus Latex bestehende Ballon überdeckt und polstert die Spitze des Katheters und verringert dadurch Verletzungen des Endokards und das Auslösen von Extrasystolen. Gleichzeitig bietet der Ballon dem Blutstrom eine größere Angriffsfläche. Auf diesem Prinzip basiert der Begriff des „Einschwemm-katheters“. Schließlich lässt sich mit Hilfe des Ballons die pulmonalkapilläre Strombahn verlegen und somit der pulmonalkapilläre Druck messen. Das dritte Lumen, welches in etwa 25 cm vor der Katheterspitze mündet, dient der Thermodilution. Sie ist eine Methode durch die das Herzzeitvolumen bestimmt werden kann. Nach dem Anschließen eines Druckwandlers kann hiermit auch der rechte Vorhofdruck bestimmt werden.

Der anatomische Zugang erfolgt über eine medial gelegene Vene in der linken oder rechten Ellenbeuge unter Zuhilfenahme der Seldinger-Technik¹⁵². Laterale Venen münden in die Vena cephalica, welche einen nahezu rechtwinkligen Mündungswinkel in die Vena subclavia beschreibt und somit die Katheterpassage erschweren. Der Katheter wird von der Ellenbeuge aus bis auf 40 cm in die Vene eingeführt und anschließend mit 0,4-0,6 ml Luft aufgeblasen und mit leichter Hand über das rechte Herz durch den Blutstrom in die Pulmonalarterie eingeschwemmt. Wenn der Ballon in die Pulmonalkapillaren eingeschwemmt wird, diese verschließt und kein Blutstrom antegrad zur Katheterspitze fließt, sondern ausschließlich der retrograde Druck des venösen Anteils der Lungenstrombahn auf die Katheterspitze wirkt, wird der pulmonalkapilläre Druck gemessen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass dieser Druck die Situation des linken Herzens widerspiegelt. Hierbei gilt:

$$\text{LVEDP} = \text{LAP}_m = \text{PCWP}_m = \text{PAP}_d^{153\ 154\ 155\ 156}.$$

Beim Übergang von der Pulmonalarterie in die pulmonalkapilläre Position fällt das mittlere Druckniveau ab und es erscheint die Form einer Vorhofdruckkurve mit a- und v-Welle auf dem Bildschirm. Im Gegensatz dazu findet sich in der Pulmonalarterie der typische arterielle Druckkurvenverlauf mit steilem, systolischem Anstieg und langsamem, diastolischem Abfall.

In den verschiedenen Abschnitten werden neben dem jeweiligen Druck auch die Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffgehalt gemessen. Der Sauerstoffgehalt lässt sich anhand des Hämoglobinwertes (Hb=g/100ml), der Sauerstoffsättigung (SO₂ in %) und einer Konstanten berechnen.

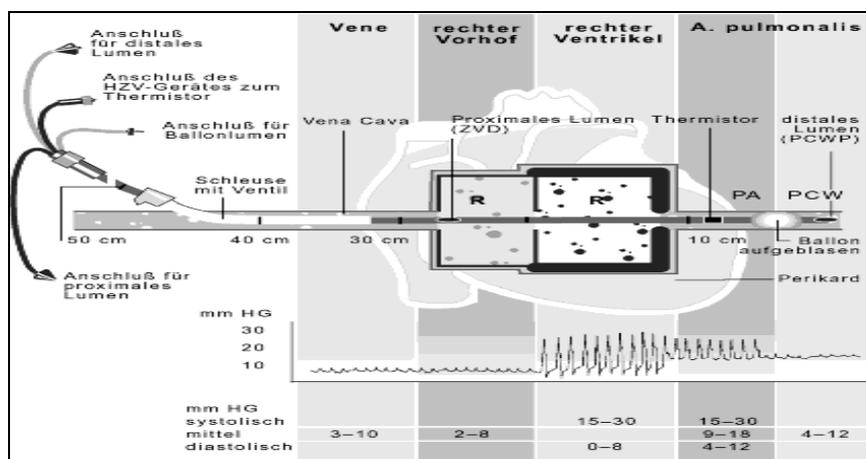
Es gilt:

$$\text{CO}_2 = \text{SO}_2 \cdot \text{Hb} \cdot 1,34 + 0,0031\text{pO}_2$$

Der in der Formel berücksichtigte physikalisch gelöste Sauerstoff ist so gering, dass er vernachlässigt werden kann.

Abbildung 4

Aufbau eines Einschwemmkatheters¹⁴⁹



2.3.2 Komplikationen

Durch den Einsatz von flexiblen Rechtsherzkathetern ist die Komplikationsrate deutlich zurückgegangen. Grundsätzlich kann es jedoch zu denselben Komplikationen kommen, die unter Verwendung des konventionellen halbsteifen Katheters aufgetreten sind.

Folgende Komplikationen wurden beobachtet^{106 157}:

- Thrombophlebitis
- Fehlpunktion und gegebenenfalls Hämatothorax oder Pneumothorax bei Punktion der Vena subclavia oder Vena jugularis interna
- Arrhythmien (Extrasystolen)
- Erregungsleitungsstörungen
- Perforation
- Lungeninfarkt
- Pulmonale Blutung
- Verknotung

2.3.3 Thermodilution

Das Herzminutenvolumen spielt in der Beurteilung des Funktionszustandes des Herzens eine wichtige Rolle. Neben dem von Fick 1870 entdeckten Prinzip der Bestimmung des Herzzeitvolumens anhand der Sauerstoffaufnahme und der arteriovenösen Differenz,

$$\text{HMV (l/min)} = \text{O}_2\text{-Aufnahme (ml/min)} / \text{AVDO}_2 \text{ (ml O}_2\text{/100)} \cdot 10$$

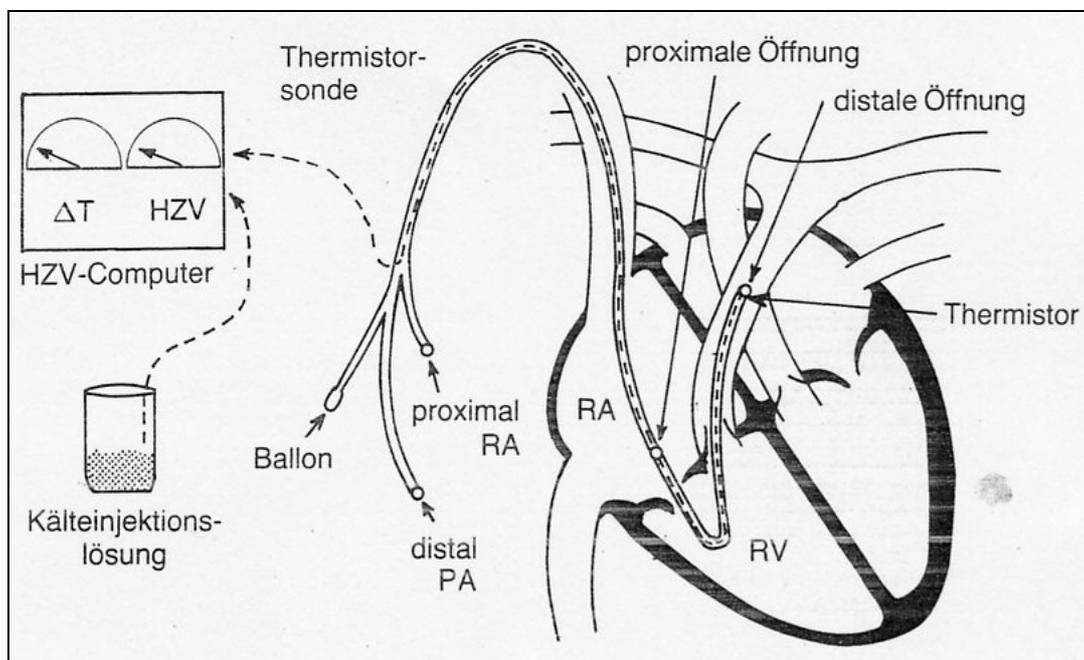
wird heute bei Einschwemmkathe-
theteruntersuchungen die Methode der Thermodilution angewandt^{158 159 160}.

Die Thermodilution wurde durch den 3-lumigen Herzkatheter mit Thermistorsonde und eine rechnergestützte Auswertung der Verdünnungskurven praktikabel. Das Injektat von circa 10 ml sollte eine Temperatur von 6-10° C haben, da die Temperaturdifferenz zwischen Blut und Injektat bei Einschwemmkathe-
theterisierungen unter Belastung möglichst hoch sein sollte, was mit dem immer flacheren Verlauf der Verdünnungskurven begründet wird. Als Injektat dient meist eine Glucose- oder Kochsalzlösung. Die Lösung wird über das dritte Lumen in den rechten Vorhof

appliziert und vermischt sich dort und beim Durchfluss durch die rechte Herzkammer mit dem Blut, das um Bruchteile von Graden abgekühlt wird. Diese Abkühlung wird durch die Thermistorsonde gemessen. Sie ist umgekehrt proportional zur Blutmenge, die durch die rechte Herzkammer fließt. Je geringer also die Abkühlung des Blutes ist, desto größer ist die vom rechten Ventrikel geförderte Blutmenge. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, muss die Injektion als Bolus mit konstanter Injektionsgeschwindigkeit erfolgen.

Abbildung 5

Thermodilution⁶⁴



2.4 Spiroergometrie: Technische Prinzipien und Aufbau

Die Spiroergometrie setzt sich aus der Spirometrie und der Ergometrie zusammen. Unter Ergometrie versteht man die quantitative Messung und Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Eine bestimmte Arbeit kann somit dosiert, standardisiert und reproduziert werden, wobei die Leistungsfähigkeit weitgehend vom Energieumsatz, der neuromuskulären Funktion sowie psychologischen Faktoren bestimmt wird.

Bei der Fahrradergometrie wird eine Schwungmasse gebremst und die Bremsleistung gemessen. Die Leistung entspricht dem Produkt aus Trittfrequenz und Bremskraft.

Es wird ein Belastungsversuch von maximal 10-12 min empfohlen, da zu lange Belastungen zu einer frühzeitigen muskulären Erschöpfung führen, bevor die erwünschte kardiovaskuläre Erschöpfung eintritt. Studien der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) ergaben, dass Probanden die rampenförmige Belastung bevorzugen, da sie sich besser an eine neue Belastung gewöhnen können. Weitere Studien zeigten, dass nicht nur der subjektive Eindruck der Patienten für diese Form der Belastung spricht, sondern auch objektive Kriterien vorliegen, die dieses Modell der Belastung empfehlen^{64 161 162 163}. Die Belastungsstufen sollten nicht länger als 1-2 min dauern und die Steigerungsrate nicht größer als 25 Watt sein¹⁶³. Bei zu hoher Belastungssteigerung wird die Belastungsdauer zu kurz (zu wenig Daten zur Auswertung) und die Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung deutlich geringer⁶⁴. Bei zu geringer Belastungssteigerung wird die gesamte Belastungszeit zu lang und der Abbruch erfolgt meist durch extrakardiale Faktoren⁶⁴. Auch ist die Wahl zwischen der Fahrradergometrie und der Laufbandergometrie zu beachten. In der von Myers et al. an 41 Patienten vorgelegten Studie wurden Unterschiede bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme deutlich¹⁶¹. Die erhobenen Daten einer Laufbandergometrie liegen in der Regel 10-25% höher als die der Fahrradergometrie^{164 165 166 167}.

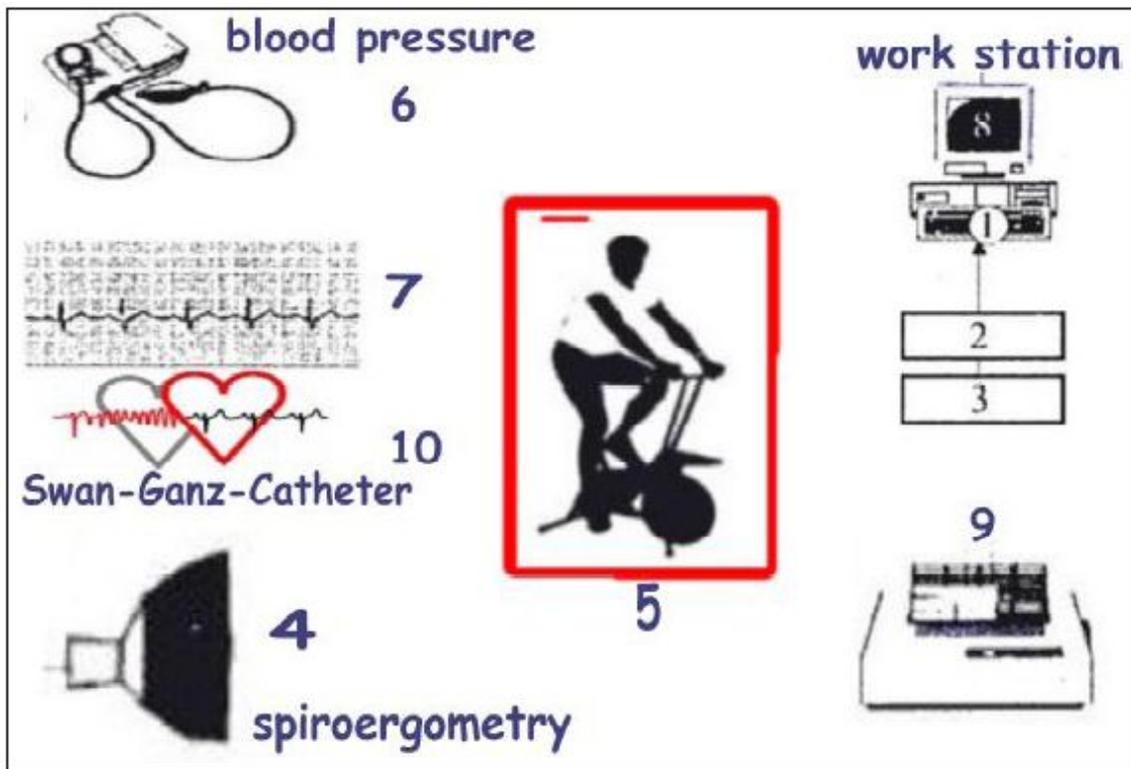
Eine moderne Ergospirometrieanlage besteht aus einem computergesteuerten Ergometer, aus einem Flussmesser bzw. Pneumotachographen, aus Gasanalysatoren für CO₂ und O₂, aus einer Rechneinheit und einem Farbdrucker. Während der Pneumotachograph kontinuierlich Atemzug (VT) und Atemminutenvolumen (V_E) sowie Atemfrequenz (AF) misst, wird die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe

(VCO₂) durch die im Gasanalysator enthaltene Zirkoniumzelle und einen Infrarot-Analysator registriert.

Die Spiroergometrie wird entweder mit einer Maske oder einem Mundstück durchgeführt. Der Unterschied zwischen Messungen mit Mundstück und Maske beträgt 100 ml in Ruhe und 200-300 ml unter Belastung^{168 169}.

Die älteren Ergospirometriesysteme arbeiten mit Mischkammern, während die neuere Generation mit dem so genannten „Breath-by-breath-Verfahren“ funktioniert. Die Unterschiede sind jedoch nach den Erfahrungen von Winter und Mager (1994) gering¹⁶⁹.

Abbildung 6
Spiroergometrie



1 zentrale Recheneinheit, 2 Gasanalysator, 3 Pneumotachograph, 4 Maske, 5 Fahrradergometer, 6 Blutdruckmessgerät, 7 12-Kanal EKG, 8 Monitor, 9 Drucker, 10 Swan-Ganz-Catheter

2.5 Methoden zur Bestimmung der anaeroben Schwelle

Die anaerobe Schwelle ist nach Wassermann „die höchste Sauerstoffaufnahme, die ohne Anstieg der Blut-Laktat-Konzentration erreicht wird“⁶⁴. Heute ist die Sicht der Dinge etwas differenzierter und man versteht die anaerobe Schwelle als ein Missverhältnis zwischen Laktatproduktion und Laktatelimination.

2.5.1 Methoden

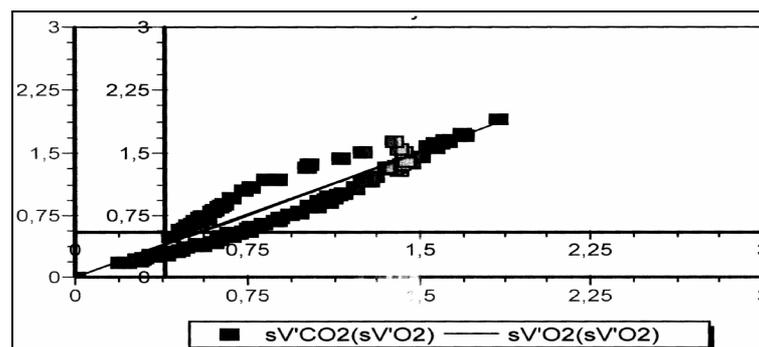
Es existieren vier verschiedene Möglichkeiten, die anaerobe Schwelle zu bestimmen¹²².

1. V-Slope-Methode¹⁷⁰

Die visuelle Bestimmung der anaeroben Schwelle durch die V-Slope-Methode bedient sich einer graphischen Auftragung von $\dot{V}CO_2$ gegen $\dot{V}O_2$. Bei einer Sauerstoffminderversorgung der Muskulatur entsteht Laktat, das von Bikarbonat gepuffert wird, was wiederum zur Bildung von CO_2 führt^{171 172 173 174}. Das entstandene CO_2 führt zu einer gesteigerten CO_2 -Abgabe und folglich zu einer Zunahme der Steigung von $\dot{V}CO_2$ gegenüber der von $\dot{V}O_2$.

Abbildung 7

Graphische Bestimmung der AT durch die V-Slope-Methode



$\dot{V}CO_2$ gegen $\dot{V}O_2$ aufgetragen; $\dot{V}O_2$ gegen $\dot{V}O_2$ als Orientierungsgerade

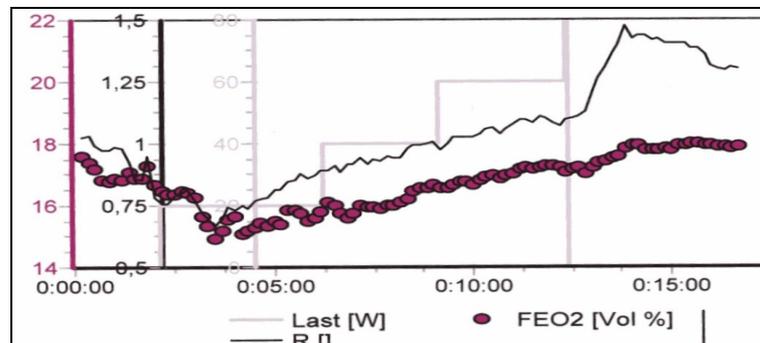
2. Respiratorischer Quotient (RQ)

Die anaerobe Schwelle ist erreicht, wenn der respiratorische Quotient systematisch beginnt zu steigen⁸⁵. Am Anfang der Belastung bildet die Kurve ein Plateau oder nimmt ab, erst durch die verstärkte CO_2 -Bildung steigt die Kurve steil an. Der Respiratorische Quotient ist an der anaeroben Schwelle nicht gleich 1, sondern meist kleiner als 1.

$$RQ = VCO_2 / VO_2$$

Abbildung 8

Graphische Bestimmung der AT über den RQ und $P_{ET}O_2$



RQ gegen die Zeit; $P_{ET} O_2$ gegen die Zeit

3. Atemäquivalent für O_2 (V_E / VCO_2)

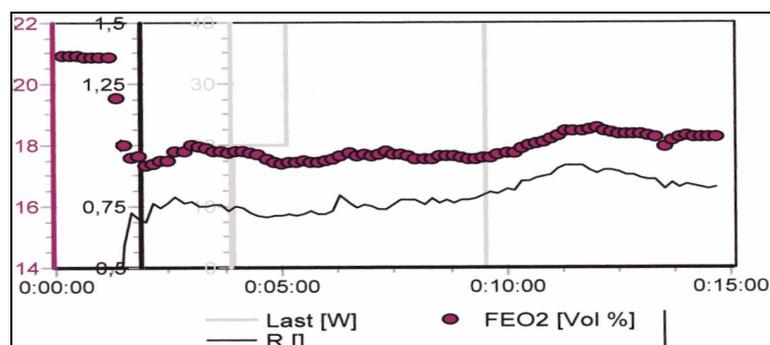
Während das Atemminutenvolumen proportional zu VCO_2 zunimmt, wird es in Relation zu VO_2 überproportional gesteigert. Es kommt zu einer Zunahme von V_E / VO_2 aufgetragen gegen die Zeit ohne Anstieg des Schaubilds von V_E / VCO_2 gegen die Zeit⁸⁵.

4. Endexpiratorischer O_2 -Partialdruck

Auch eine systematische Zunahme des endexpiratorischen Sauerstoffpartialdrucks signalisiert das steigende Missverhältnis zwischen Laktatproduktion und -elimination. Das vermehrt anfallende CO_2 führt zu einer relativen Hyperventilation⁸⁸.

Abbildung 9

Zu flacher Kurvenverlauf bei der graphischen Bestimmung der AT über den RQ und $P_{ET} O_2$



RQ gegen die Zeit; $P_{ET} O_2$ gegen die Zeit

Die Sollwerte für die respiratorische anaerobe Schwelle sind abhängig von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Belastungsform¹⁶⁹. Sie wurden von Hansen, Jones, Meyer und Potthof verfasst^{71 72 73 175}. Wie bereits erwähnt, werden bei Laufbandbelastungen höhere Werte für registriert. Daher sollten beim Vergleich der VO₂-Fahrradergometrie und der VO₂-Laufbandbelastung die Ergebnisse der Laufbandergometrie mit dem Faktor 0,9 multipliziert werden^{161 176}.

Trotz der großen Fortschritte in der Computertechnologie konnte sich die computergestützte Auswertung der anaeroben Schwelle bislang nicht gegen die manuelle Auswertung durchsetzen^{177 178}. Beim Vergleich der vier verschiedenen Methoden von Winter et al. konnte die anaerobe Schwelle nur in 12,5% der Fälle per Computer bestimmt werden¹⁷⁸.

Daher wird die anaerobe Schwelle in der Regel manuell mit den oben beschriebenen Verfahren festgelegt. Insgesamt berichten die meisten Arbeiten von einer guten Bestimmbarkeit der anaeroben Schwelle bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz^{178 179}¹⁸⁰. Bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion erwies sich die V-Slope-Methode als zuverlässigste Methode, jedoch lag die Gesamtbestimmungshäufigkeit bei Meyer et al. nur bei 68%^{178 181}. In den von Weber durchgeführten Untersuchungen erreichten über 90% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz, bei einer maximalen Sauerstoffaufnahme (peakVO₂) kleiner als 25ml/kg/min, die anaerobe Schwelle⁸⁸. Im Gegensatz dazu konnte Winter et al.¹⁸² nur bei 87% der Herzinsuffizienten die anaerobe Schwelle bestimmen. Miyagi schließlich konnte bei keinem seiner Patienten, die eine deutliche Einschränkung der peakVO₂ (<6,7 ml/kg/min) aufwiesen, den Übergang vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel bestimmen¹⁸³.

2.5.2 Ergebnisse

In der von uns durchgeführten Untersuchung konnte die anaerobe Schwelle in 76% (n=34) der Fälle manuell bestimmt werden. Hierbei wurden alle vier Verfahren angewandt: die V-Slope-Methode führte bei 29 Patienten (64%) zum Erfolg, die Bestimmung der anaeroben Schwelle durch die systematische Steigerung des respiratorischen Quotienten war bei 33 Patienten (73%) erfolgreich, die Beurteilung unter Berücksichtigung des Atemäquivalents für VO₂ war nur in 25 Fällen (56%) möglich, und der Anstieg des endexpiratorischen O₂-Partialdrucks konnte zur

Auswertung in 26 Fällen (58%) genutzt werden. Alle vier Kriterien erfüllten nur 36% der Patienten (n=16), 3 von 4 Kriterien wurden von 29% der Patienten (n=13) erbracht und nur 2 Kriterien wurden lediglich bei 11% (n=5) gefunden.

Tabelle 6

Bestimmung der anaeroben Schwelle; aufgliedert nach den einzelnen Bestimmungskriterien

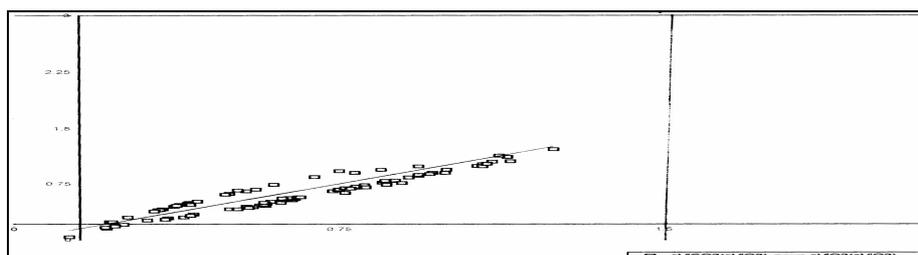
	V-Slope-Methode	RQ	V_E/VO_2	$P_{ET}O_2$
CHI-Patienten (n=45)	29/45 (64%)	33/45 (73%)	25/45 (56%)	26/45 (58%)
CHI = Chronische Herzinsuffizienz				
	Vier Kriterien erreicht	Drei Kriterien erreicht	Zwei Kriterien erreicht	Ein Kriterium erreicht
CHI-Patienten (n=45)	16/45 (36%)	13/45 (13%)	5/45 (11%)	34/45 (76%)

CHI = Chronische Herzinsuffizienz

Neben Artefakten, die durch Maskenbewegungen und ungleichmäßige Trittfrequenzen entstehen, wird die geringe Bestimmungshäufigkeit bei Herzinsuffizienzen dadurch erklärt, dass die Sauerstoffaufnahme bei Belastungsbeginn und an der anaeroben Schwelle nahe beieinander liegen. Eine weitere Ursache sind Oszillationen im Sinne einer Cheyne-Stokes-Atmung, welche besonders häufig bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz vorkommt. Es kommt zu einem verzögerten Ansprechen der Chemorezeptoren und zu einem Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion¹⁸⁴. Auch eine zu geringe Belastung kann ursächlich sein, wenn die respiratorische Antwort auf die Belastung zu gering ausfällt.

Abbildung 10

Zu flacher Kurvenverlauf bei der graphischen Bestimmung der AT durch die V-Slope-Methode



VCO₂ gegen VO₂ aufgetragen; VO₂ gegen VO₂ als Orientierungsgerade

2.5.3 Diskussion

Die oben erwähnten Feststellungen von Weber⁸⁸ und die Ergebnisse von Gitt¹⁷⁸, nach denen die Bestimmung der anaeroben Schwelle bei über 90% der Patienten durch die V-Slope und die $P_{ET}O_2$ -Methode möglich ist, entsprechen nicht den von uns gemachten Beobachtungen. Dies könnte zum einen am inhomogenen Patientenkollektiv von Weber und Gitt und zum anderen an der geringen Patientenzahl von Gitt liegen. Die hier vorgelegten Ergebnisse entsprechen der Bestimmungshäufigkeit der anaeroben Schwelle bei Herzinsuffizienten von Meyer¹⁸¹. Jedoch zeigte sich in unseren Untersuchungen, dass der systematische Anstieg des respiratorischen Quotienten mit 73%iger Bestimmungswahrscheinlichkeit die zuverlässigste Methode ist. Auch der von Miyagi beschriebene Zusammenhang, dass eine eingeschränkte Sauerstoffaufnahme ($<6,7$ ml/kg/min) die Bestimmung der anaeroben Schwelle erschwert, ließ sich in unseren Untersuchungen nicht nachweisen¹⁸³.

2.6 Statistik

2.6.1 Statistische Fragestellung

In der durchgeführten Untersuchung sollte die Frage beantwortet werden, ob Zusammenhänge zwischen den hämodynamischen Ergebnissen des Einschwemmkatheters und der mit einem Spiroergometer gemessenen Sauerstoffaufnahme bzw. dem Atemäquivalent für CO₂ existieren.

Lassen sich hämodynamische Parameter durch die Spirometrie vorhersagen?

Ist die zentrale Hämodynamik der leistungslimitierende Faktor bei herzinsuffizienten Patienten?

Lässt sich die kardiale Leistungsreserve durch die zentrale Hämodynamik in Ruhe und submaximaler Belastung abschätzen?

2.6.2 Datensatz

Die Daten wurden bei einem Patientenkollektiv n=45 im Zeitraum von 11 Monaten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mittels Einschwemmkatheteruntersuchung und Spiroergometrie erhoben.

2.6.3 Statistische Methoden

Der Kendall'sche Korrelationskoeffizient ist ein reiner Rang-Korrelationskoeffizient. Somit sind für die Größe des Kendall'schen Korrelations-Koeffizienten τ nicht die Absolutbeträge der Stichprobenwerte entscheidend, sondern nur deren Rangwerte innerhalb ihrer Reihe. Wir wollten dabei die Hypothese prüfen, ob in der Grundgesamtheit die beiden Variablen positiv oder negativ zusammenhängend sind.

Berechnungsvorschrift:

Man vergleicht jedes Paar (x_i, y_i) mit jedem anderen Paar (x_j, y_j) . Dabei wird geprüft, ob

1. eine **Proversion (Konkordanz)** vorliegt, das heißt x und y verändern sich gleichsinnig, also dass entweder

$$x_i > x_j \text{ und } y_i > y_j \qquad \text{oder} \qquad x_i < x_j \text{ und } y_i < y_j$$

2. eine **Inversion (Diskordanz)** vorliegt, das heißt x und y verändern sich gegenseitig, also dass entweder

$$x_i > x_j \text{ und } y_i < y_j \quad \text{oder} \quad x_i < x_j \text{ und } y_i > y_j$$

3. eine Bindung in einer oder beiden Variablen vorliegt, das heißt ob

$$x_i = x_j \quad \text{und/oder} \quad y_i = y_j \text{ ist.}$$

Die Anzahl der insgesamt durchgeführten Vergleiche ist gleich $n * (n-1)/2$.

Es sei nun:

P die Anzahl der Proversionen (auch Konkordanz genannt)

I die Anzahl der Inversionen (auch Diskordanz genannt)

T_x die Anzahl der Bindungen in x

T_y die Anzahl der Bindungen in y

Falls keine Bindungen vorliegen, also $T_x=T_y=0$, dann ist der Kendall'sche Korrelationskoeffizient einfach gleich der Differenz aus Proversionen (Konkordanz) und Inversionen (Diskordanz), dividiert durch die Anzahl der insgesamt durchgeführten Vergleiche:

$$\tau = \frac{P - I}{n(n - 1)/2}$$

Falls Bindungen vorliegen, wird der Nenner korrigiert, und es ergibt sich:

$$\tau = \frac{P - I}{\sqrt{(n(n - 1)/2 - T_x) * (n(n - 1)/2 - T_y)}}$$

Kendalls Korrelationskoeffizient ist im Vergleich zum Korrelationskoeffizienten nach Pearson unempfindlicher gegenüber Ausreißern und lässt sich in vielen Situationen besser interpretieren als Pearsons oder auch Spearmans Korrelationskoeffizient. Zudem muss zum Überprüfen der Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale nicht davon ausgegangen werden, dass die Realisierungen normalverteilt sind.

2.6.4 Statistische Auswahl der zu untersuchenden Variablen

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurden die hämodynamischen Parameter auf Zusammenhänge untersucht, um die Unabhängigkeit der Variablen vorauszusetzen.

Es gilt jedoch zu beachten, wenn zwei Attribute miteinander korrelieren, so bedeutet das nicht notwendigerweise, dass zwischen ihnen auch ein kausaler Zusammenhang besteht. Es kann auch sein, dass eine dritte Variable beide Attribute beeinflusst und auf diese Weise eine (positive oder negative) Korrelation zwischen den Attributen bewirkt, obwohl beide nicht korreliert sind, wenn die Einflussgröße konstant bleibt. Es ist sogar möglich, dass sich die Richtung der Korrelation umkehrt. Eine Korrelation zwischen Attributen, zwischen denen kein direkter kausaler Zusammenhang besteht, nennt man Scheinkorrelation (spurious correlation).

Aus diesem Grund wurden die Kovariablen Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe, zusammengefasst im Body-Mass-Index, auf ihren Einfluss getestet.

Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Es wurden die hämodynamischen Werte der Einschwemmkatheteruntersuchung auf ihre statistischen Zusammenhänge mit der Sauerstoffaufnahme einerseits und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid in Ruhe, bei submaximaler, maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle andererseits analysiert. Die statistischen Berechnungen wurden computergestützt mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik:

Tabelle 7
Deskriptive Statistik

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter in Jahren	23	72	57,16	9,82
Größe in cm	153	194	175,87	9,21
Gewicht in kg	44	127	80,23	19,97
Body-Mass-Index kg/m ²	14,87	37,65	25,75	5,22
HF Ruhe in 1/min	50	102	68,24	11,63
HF 20 Watt	62	137	87,11	16,14
HF peak	65	160	98,51	20,43
HMV Ruhe in ml/min	2100	7400	4576,22	1099,87
HMV 20 Watt	2700	10000	5909,17	1805,41
HMV peak	2830	12000	6660,77	2255,67
CI Ruhe in ml/min/m ²	0,90	2,28	1,47	0,31
CI 20 Watt	0,96	3,46	1,90	0,56
CI peak	1,00	3,91	2,15	0,67
RR sys Ruhe in mmHg	86	167	116,33	20,50
RR sys 20 Watt	97	190	135,94	23,50
RR sys peak	98	250	148,23	30,92
RR dia Ruhe in mmHg	41	80	59,40	9,85
RR dia 20 Watt	45	94	66,08	12,70
RR dia peak	47	100	68,00	12,13

RRm Ruhe in mmHg	54	105	77,40	12,41
RRm 20 Watt	59	121	87,39	14,17
RRm peak	60	123	94,00	15,88
RAP Ruhe in mmHg	-2	27	4,20	5,32
RAP 20 Watt	1	37	11,36	8,22
RAP peak	3	40	14,67	8,57
PAP Ruhe in mmHg	8	41	21,13	8,88
PAP 20 Watt	16	54	35,64	11,01
PAP peak	18	66	41,67	11,81
PCWP Ruhe in mmHg	2	31	13,84	7,55
PCWP 20 Watt	7	42	24,97	10,61
PCWP peak	8	50	29,92	11,45
LW Ruhe in Joule	10,76	67,43	30,71	11,76
LW 20 Watt	9,82	69,08	30,74	15,35
LW peak	10,97	76,32	32,02	17,45
RW Ruhe in Joule	3,29	14,22	8,08	2,96
RW 20 Watt	2,64	25,04	11,61	4,95
RW peak	2,06	29,99	13,26	6,39
VO ₂ Ruhe in ml/kg/min	1,63	7,19	4,04	1,05
VO ₂ 20 Watt	4,09	12,65	7,50	1,78
VO ₂ peak	6,48	14,92	10,56	2,37
VO ₂ AT	4,62	13,15	7,85	1,97
V _E /VCO ₂ Ruhe	26	50	33,53	4,91
V _E /VCO ₂ 20 Watt	23	48	34,00	5,85
V _E /VCO ₂ peak	24	46	35,00	5,17

3.2 Unabhängigkeit der hämodynamischen und spiroergometrischen Parameter

3.2.1 Unabhängigkeit der hämodynamischen Parameter

Zu Beginn der Analyse wurden die hämodynamischen und spiroergometrischen Parameter innerhalb des jeweiligen Datensatzes auf ihre Unabhängigkeit voneinander überprüft. Hierbei wurde nach Korrelationen innerhalb der hämodynamischen Parameter und Zusammenhängen zwischen den spiroergometrischen Parametern gesucht. Als abhängige Größen wurden alle Parameter betrachtet, die auf allen vier Belastungsstufen Zusammenhänge mit dem gleichen Vorzeichen zeigten. Diese Beurteilung der einzelnen Parameter wurde durchgeführt, um identische und fälschlicherweise als unabhängig voneinander betrachtete Korrelationen zwischen Parametern der beiden Untersuchungsmethoden auszuschließen. Auf die physiologische beziehungsweise pathophysiologische Ursache der Korrelationen zwischen zwei hämodynamischen Parametern wird im Folgenden nur in aller Kürze eingegangen.

Die unterschiedlichen Wertepaare in Ruhe, bei submaximaler Belastung, an der anaeroben Schwelle und an der Leistungsgrenze ergaben sich aus dem individuellen Leistungsvermögen der Patienten. So erreichten einige Patienten bei submaximaler Belastung von 20 Watt bereits ihre maximale Leistungsfähigkeit. Außerdem musste ein kleiner Teil der Patienten die Belastung vor Erreichen der individuellen Leistungsgrenze auf Grund nicht-respiratorischer und nicht-kardialer Beschwerden abbrechen.

Es wurden die folgenden hämodynamischen Parameter untersucht:

Herzfrequenz in 1/min (HF)
Herzminutenvolumen in ml/min (HMV)
kardialer Index in ml/min/m² (CI)
systolischer Blutdruck in mmHg (RRsys)
diastolischer Blutdruck in mmHg (RRdia)
mittlerer Blutdruck in mmHg (RRm)
rechtsatrialer Druck in mmHg (RAP)
pulmonalarterieller Druck in mmHg (PAP)
pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg (PCWP)
linksventrikuläre Schlagarbeit in Joule (LW)
rechtsventrikuläre Schlagarbeit in Joule (RW)

Tabelle 8

Korrelationen der hämodynamischen Parameter in Ruhe (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	HF	HMV	CI	RR sys	RR dia	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
HF (1/min) in Ruhe	1,00										
HMV(ml/min) in Ruhe	0,05	1,00									
KI (ml/min/m ²) in Ruhe	0,05	0,76	1,00								
RRsys (mmHg) in Ruhe	-0,26	0,20	0,17	1,00							
RRdia (mmHg) in Ruhe	-0,02	0,17	0,09	0,49	1,00						
RRm (mmHg) in Ruhe	-0,17	0,15	0,10	0,74	0,72	1,00					
RAP (mmHg) in Ruhe	-0,03	-0,23	-0,24	0,01	0,17	0,11	1,00				
PAP (mmHg) in Ruhe	0,06	-0,13	-0,19	-0,01	0,05	0,05	0,52	1,00			
PCWP(mmHg) in Ruhe	-0,02	-0,16	-0,21	-0,06	0,07	0,04	0,53	0,70	1,00		
LW (Joule) in Ruhe	-0,30	0,42	0,44	0,54	0,32	0,45	-0,24	-0,32	-0,31	1,00	
RW (Joule) in Ruhe	-0,17	0,21	0,17	0,15	0,06	0,12	0,13	0,52	0,39	0,05	1,00

Tabelle 9

Korrelationen der hämodynamischen Parameter bei 20 Watt (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	HF	HMV	CI	RR sys	RR dia	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
HF (1/min) (20 Watt)	1,00										
HMV(ml/min) (20 Watt)	0,02	1,00									
CI (ml/min/m ²) (20 Watt)	0,03	0,80	1,00								
RRsys (mmHg) (20 Watt)	-0,10	0,27	0,26	1,00							
RRdia (mmHg) (20 Watt)	0,22	0,25	0,19	0,28	1,00						
RRm (mmHg) (20 Watt)	0,01	0,17	0,14	0,54	0,67	1,00					
RAP (mmHg) (20 Watt)	-0,07	-0,39	-0,37	-0,09	0,03	0,05	1,00				
PAP (mmHg) (20 Watt)	0,21	-0,15	-0,14	-0,08	0,05	0,02	0,50	1,00			
PCWP (mmHg) (20 Watt)	0,10	-0,29	-0,28	-0,11	0,02	-0,05	0,49	0,68	1,00		
LW (Joule) (20 Watt)	-0,21	0,57	0,56	0,42	0,22	0,35	-0,42	-0,40	-0,48	1,00	
RW (Joule) (20 Watt)	-0,08	0,40	0,41	0,17	0,05	0,08	-0,12	0,24	0,09	0,22	1,00

Tabelle 10

Korrelationen der hämodynamischen Parameter bei maximaler Belastung (peak) (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	HF	HMV	CI	RR sys	RR dia	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
HF (1/min) (peak)	1,00										
HMV(ml/min) (peak)	0,09	1,00									
CI (ml/min/m ²) (peak)	0,07	0,85	1,00								
RRsys (mmHg) (peak)	0,14	0,33	0,33	1,00							
RRdia (mmHg) (peak)	0,23	0,15	0,11	0,50	1,00						
RRm (mmHg) (peak)	0,12	0,29	0,27	0,66	0,69	1,00					
RAP (mmHg) (peak)	-0,02	-0,22	-0,25	-0,05	-0,03	-0,08	1,00				
PAP (mmHg) (peak)	0,12	-0,09	-0,10	0,08	0,04	0,01	0,39	1,00			
PCWP (mmHg) (peak)	0,10	-0,13	-0,18	0,14	0,09	0,06	0,35	0,65	1,00		
LW (Joule) (peak)	-0,11	0,55	0,59	0,43	0,26	0,44	-0,33	-0,24	-0,30	1,00	
RW (Joule) (peak)	-0,08	0,37	0,40	0,25	-0,12	0,07	-0,13	0,29	0,16	0,25	1,00

Tabelle 11

Korrelationen der hämodynamischen Parameter an der anaeroben Schwelle (AT= anaerobic threshold) (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

Korrelationen nach Kendall-Tau-b	HF	HMV	CI	RR sys	RR dia	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
HF (1/min) AT	1,00										
HMV(ml/min) AT	0,08	1,00									
CI (ml/min/m ²) AT	0,13	0,80	1,00								
RRsys (mmHg) AT	0,20	0,33	0,30	1,00							
RRdia (mmHg) AT	0,27	0,17	0,13	0,44	1,00						
RRm (mmHg) AT	0,16	0,24	0,21	0,73	0,61	1,00					
RAP (mmHg) AT	-0,10	-0,36	-0,39	-0,10	0,07	-0,01	1,00				
PAP (mmHg) AT	0,15	0,02	-0,05	0,19	0,11	0,12	0,36	1,00			
PCWP (mmHg) AT	0,08	-0,07	-0,12	0,18	0,13	0,11	0,33	0,64	1,00		
LW (Joule) AT	-0,06	0,55	0,50	0,45	0,23	0,47	-0,34	-0,14	-0,21	1,00	
RW (Joule) AT	-0,06	0,38	0,37	0,19	-0,04	0,09	-0,33	0,23	0,16	0,24	1,00

Wir konnten innerhalb der hämodynamischen Parameter 5 Parametergruppen identifizieren, die scheinbar miteinander korrelieren:

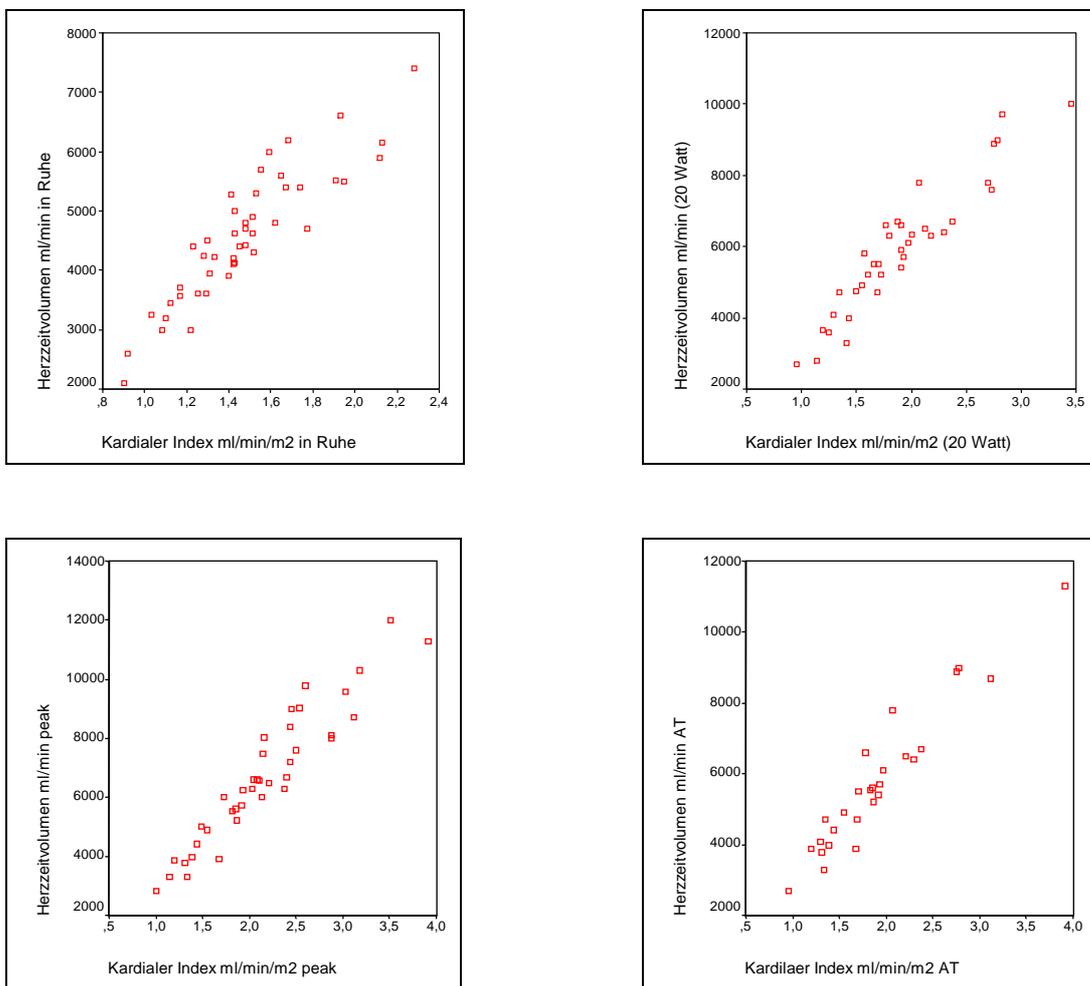
1. Herzzeitvolumen und kardialer Index (rot)

Die bestehenden Zusammenhänge zwischen dem kardialen Index und dem Herzminutenvolumen konnten aus der Berechnung des kardialen Index abgeleitet werden.

$$CI = \frac{HMV}{m^2}$$

Abbildung 11-14

Zusammenhänge zwischen dem Herzminutenvolumen und dem kardialen Index in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)



Es fanden sich Korrelationen mit positivem Vorzeichen zwischen dem Herzminutenvolumen und dem kardialen Index auf allen vier Belastungsstufen. In der weiteren Analyse wurde nur noch der kardiale Index stellvertretend für diese Parametergruppe berücksichtigt, da er sich auf die Körperoberfläche des Patienten bezieht und somit spezifischer ist.

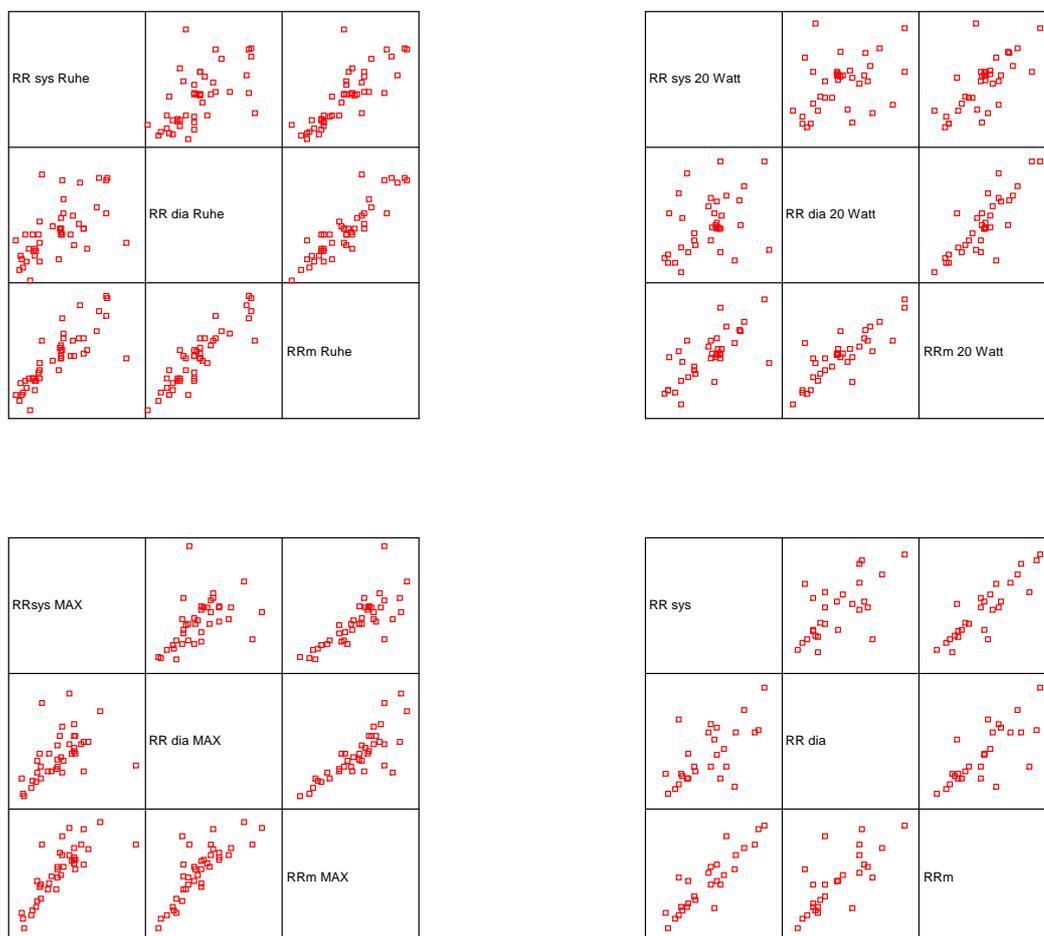
2. Blutdruck (grün)

Erwartungsgemäß bestanden Zusammenhänge sowohl in Ruhe, bei sub- und maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle, was sich auch hier über die Berechnung des mittleren Blutdrucks und die physiologischen Zusammenhänge erklären lässt^{74 172}.

$$RR_m = RR_{dia} + 0,5 \times \text{Blutdruckamplitude}$$

Abbildung 15-18

Zusammenhänge zwischen dem systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)



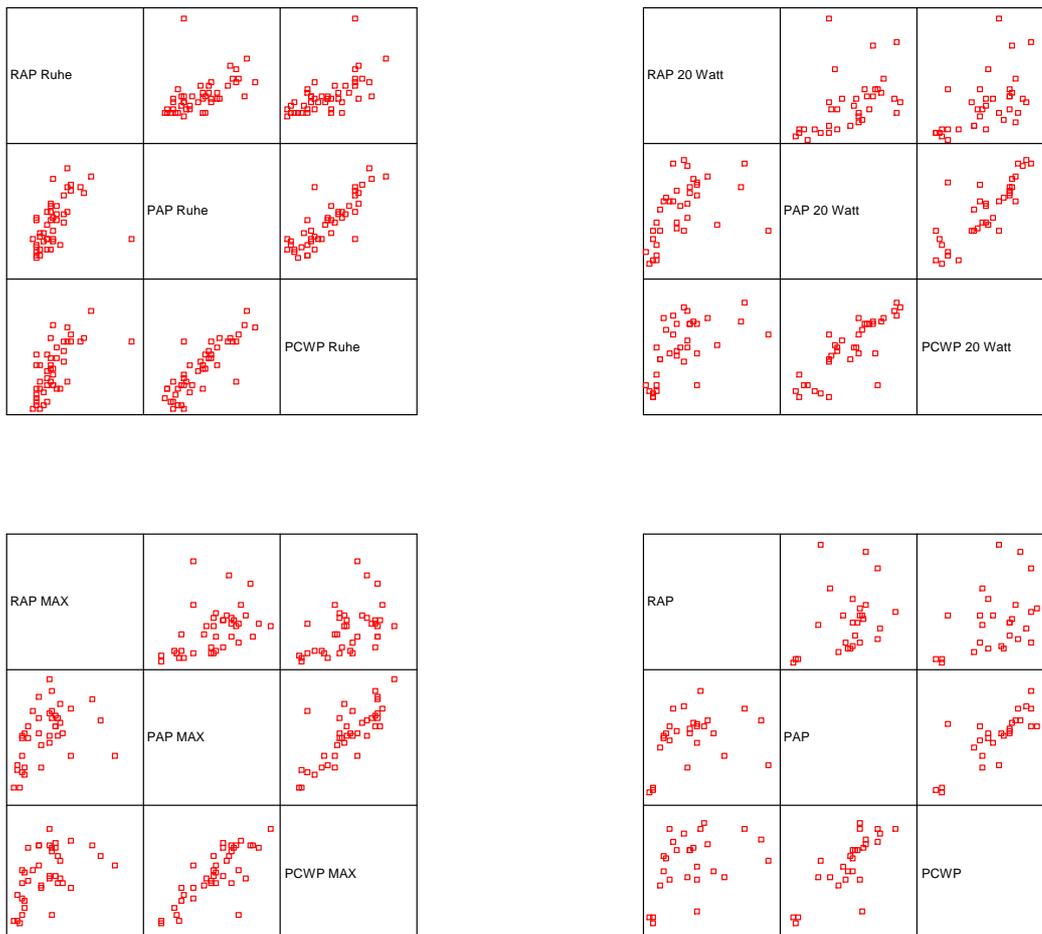
Aus dieser Parametergruppe wurde, wegen der oben genannten Gründe, in der weiteren Auswertung repräsentativ der mittlere Blutdruck gewählt.

3. Kardiopulmonale Drücke (blau)

Die Zusammenhänge der dritten Parametergruppe konnten auf die Anatomie und die physiologischen Zusammenhänge der vier Kammern des Herzens zurückgeführt werden.

Abbildung 19-22

Zusammenhänge zwischen dem rechtsatrialen Druck, dem Pulmonalarteriendruck und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)



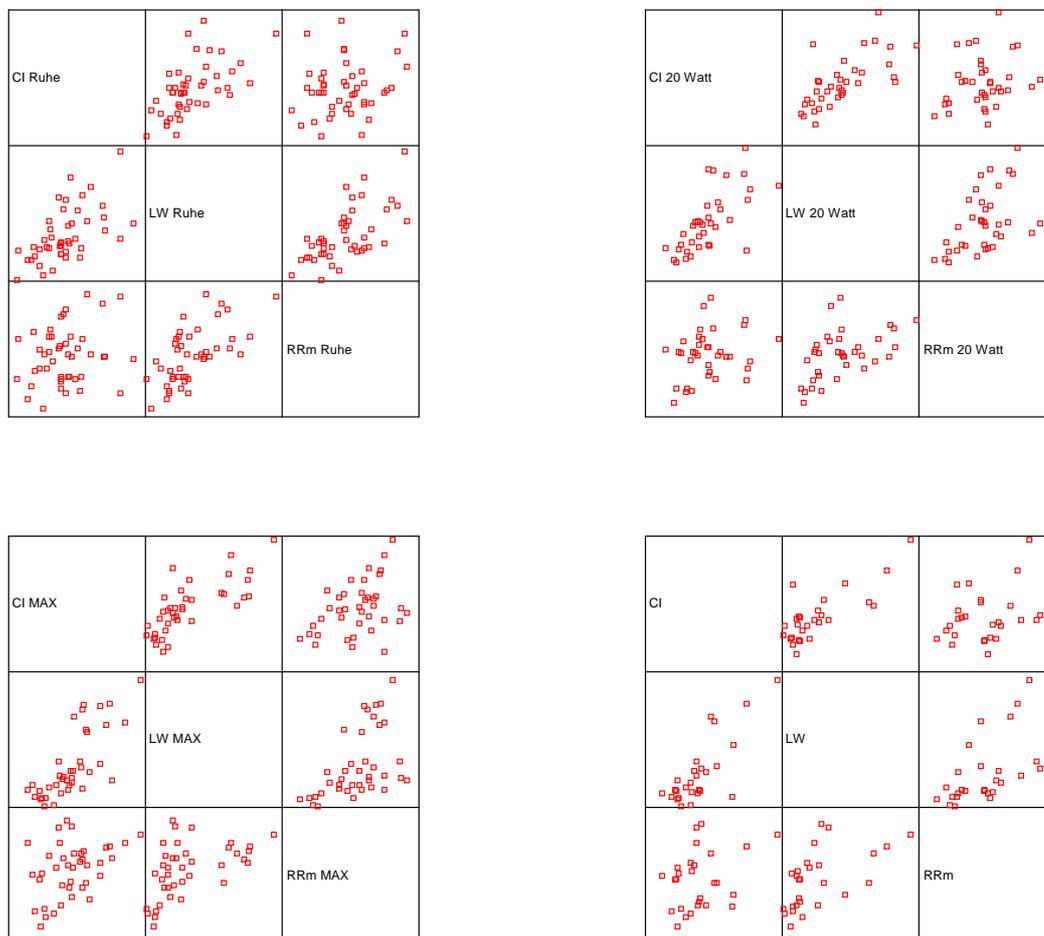
Der Druck des rechten Vorhofs, der Pulmonalarteriendruck und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck sind seriell nacheinander angeordnet und spiegeln die Druckverhältnisse der einzelnen Abschnitte des Herzens und des Lungengefäßsystems wieder. Da sich die Aussagekraft auf jeweils einen bestimmten Abschnitt des Herzens und der Lungenstrombahn bezieht, wurde keiner dieser Parameter ausgeschlossen und somit alle in der weiteren Untersuchung berücksichtigt.

4. „Linkes Herz“ (lila)

Das Leistungsvermögen des linken Ventrikels wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, was sich anhand der linksventrikulären Schlagarbeit verdeutlicht. Auch diese Zusammenhänge können durch die physiologischen und anatomischen Gegebenheiten von Herz und Gefäßsystem erklärt werden.

Abbildung 23-26

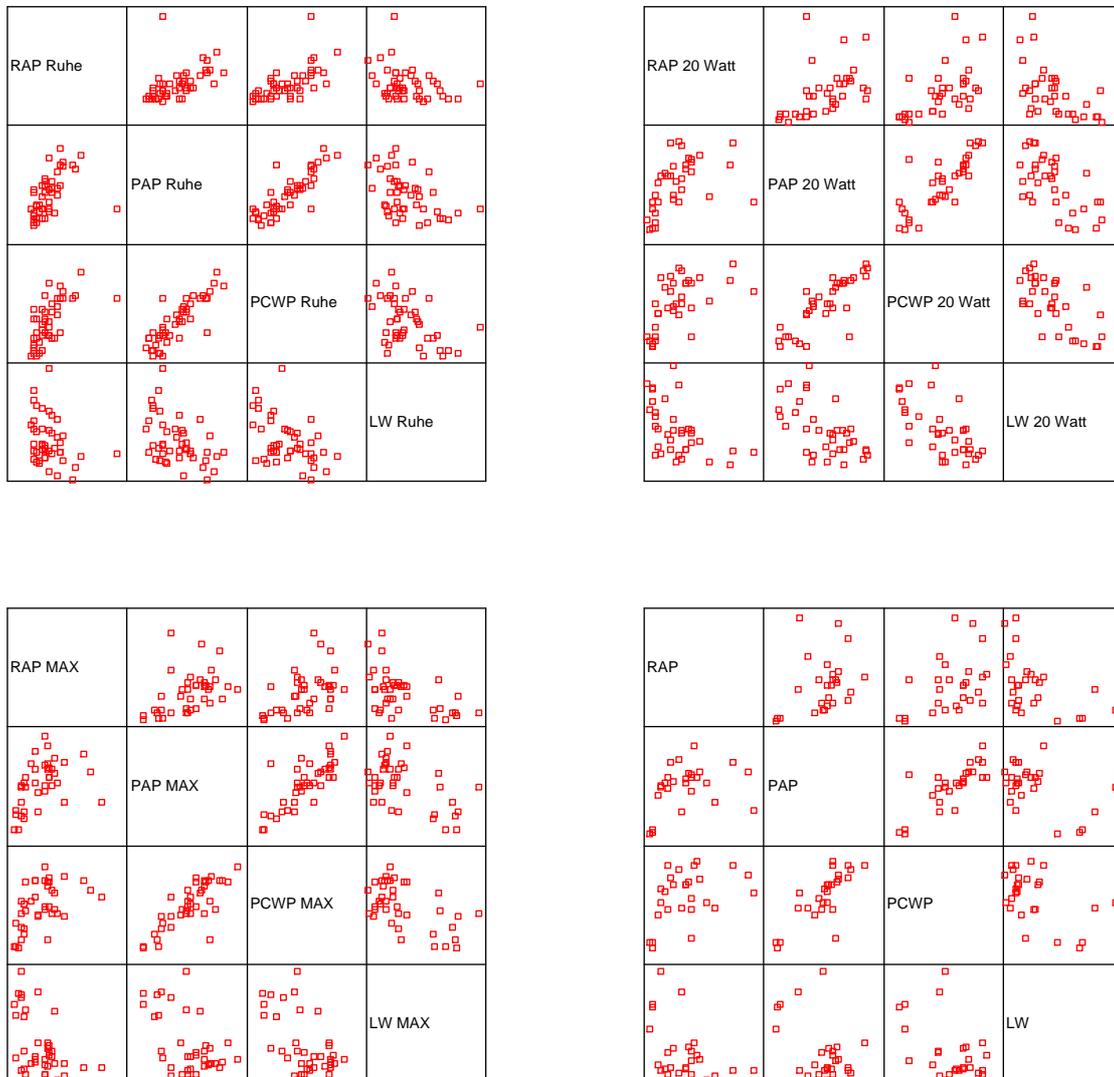
Zusammenhänge zwischen dem kardialen Index, der linksventrikulären Schlagarbeit und dem mittleren Blutdruck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)



Es wird aus den Schaubildern deutlich, dass die linksventrikuläre Schlagarbeit sowohl vom kardialen Index als auch vom mittleren Blutdruck beeinflusst wird. Wohingegen der kardiale Index und der mittlere Blutdruck nicht direkt miteinander zusammenhängen.

Abbildung 27-30

Zusammenhänge zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und den kardiopulmonalen Drücken in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)

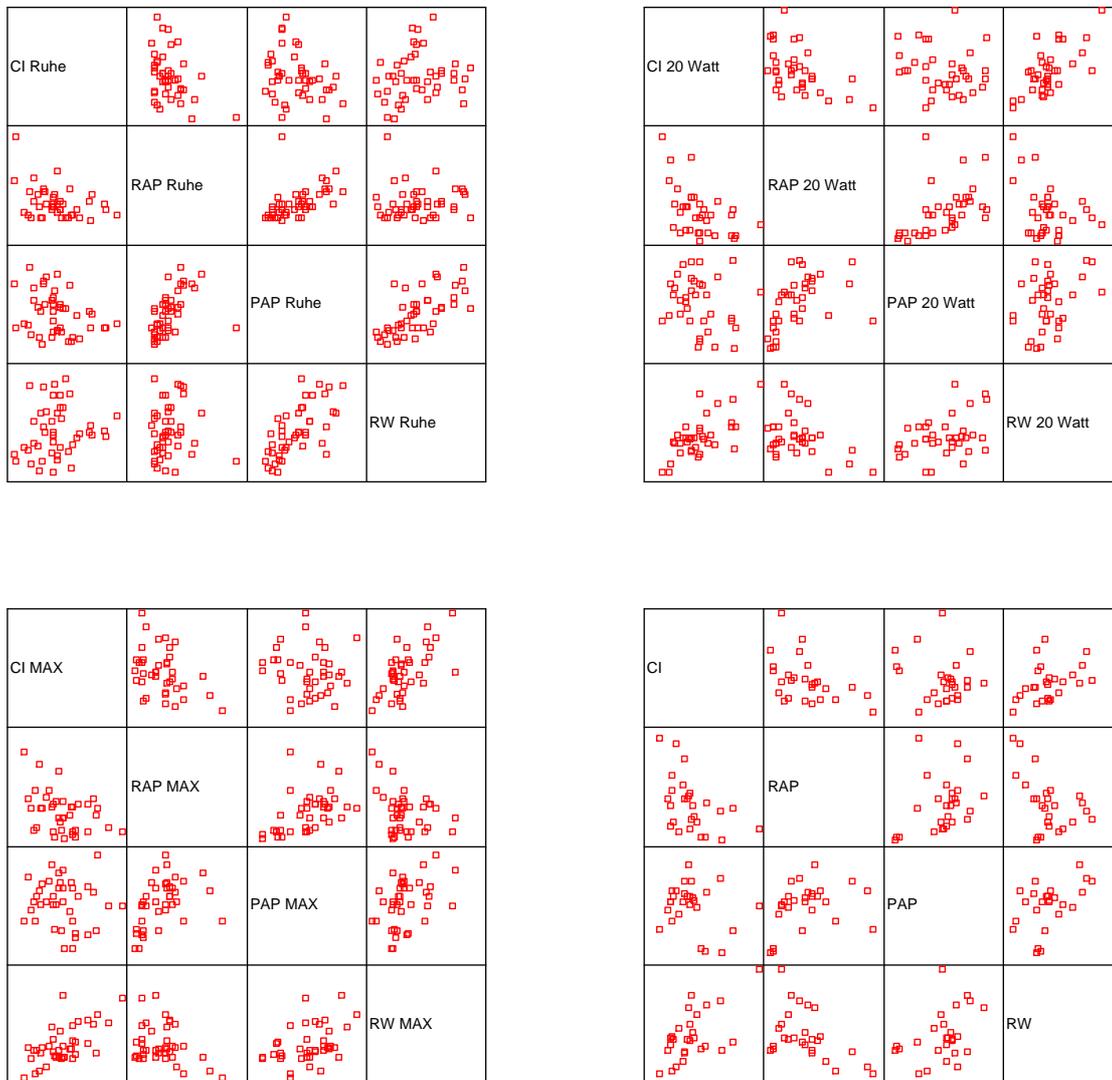


Es wurde deutlich, dass die Schlagarbeit des linken Ventrikels vom Druck im rechten Vorhof, dem Druck der Pulmonalarterie und dem des linken Vorhofs beeinflusst wird.

5. „Rechtes Herz“ (gelb)

Abbildung 31-34

Zusammenhänge zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit, dem kardialen Index, dem rechtsatrialen Druck und dem pulmonalarteriellen Druck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)



Stellvertretend für die Situation des rechten Herzens ergaben sich positiv korrelierende Zusammenhänge zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und dem kardialen Index sowie dem pulmonalarteriellen Druck.

Zwischen dem kardialen Index und den rechtsatrialen Druckverhältnissen fand sich eine negative Korrelation, wohingegen die rechtsventrikuläre Schlagarbeit positiv mit dem kardialen Index korrelierte. Außerdem scheint der Pulmonalarteriendruck einen Einfluss auf die Schlagarbeit des rechten Herzens zu haben. Im Gegensatz dazu konnte kein

Zusammenhang zwischen der Schlagarbeit und dem rechtsatrialen Druck nachgewiesen werden.

3.2.2 Unabhängigkeit der spiroergometrischen Parameter

Zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid fanden sich in Ruhe und bei submaximaler Belastung keine Korrelationen. Dies zeigt, dass es sich bei submaximaler Belastung um zwei voneinander unabhängige Messgrößen handelt. Lediglich an der Leistungsgrenze der Probanden scheint es einen Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid zu geben.

Tabelle 12

Übersicht der Korrelationen zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid in Ruhe, bei 20 Watt und maximaler Belastung (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	VO ₂	V _E /VCO ₂
Sauerstoffaufnahme ml/kg/min in Ruhe (VO ₂)	1,00	
Atemäquivalent für CO ₂ in Ruhe (V _E /VCO ₂)	-0,04	1,00
<hr/>		
	VO ₂	V _E /VCO ₂
Sauerstoffaufnahme ml/kg/min (20 Watt) (VO ₂)	1,00	
Atemäquivalent für CO ₂ (20 Watt) (V _E /VCO ₂)	-0,08	1,00
<hr/>		
	VO ₂	V _E /VCO ₂
Peak Sauerstoffaufnahme ml/kg/min (peakVO ₂)	1,00	
Peak Atemäquivalent für CO ₂ (peakV _E /VCO ₂)	-0,32	1,00

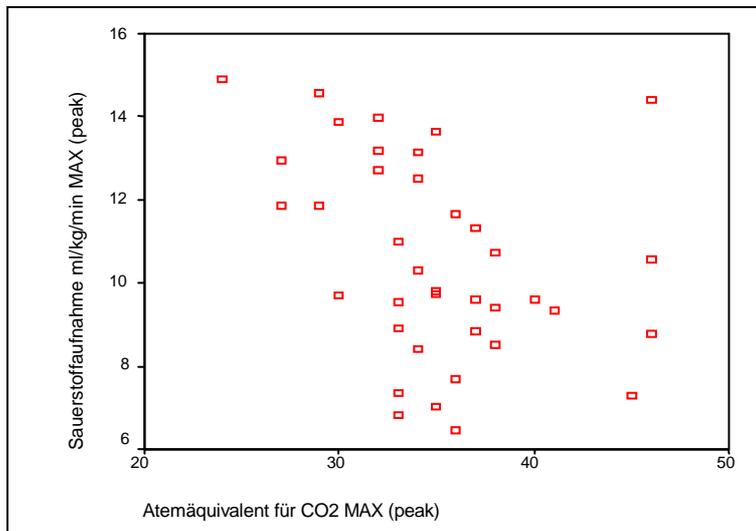
Peak=bei maximaler individueller Belastung

Wie bereits oben beschrieben entspricht die maximale Belastungsstufe, der individuell erreichten Wattzahl bei Belastungsabbruch. Demzufolge ist die „peak“ Leistung gemessen in Watt keine fixe Größe, sondern abhängig vom individuellen Leistungsvermögen der Patienten.

Bei maximaler individueller Belastung der Patienten bestand ein negativer Zusammenhang zwischen dem Atemäquivalent für CO₂ und peakVO₂. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,31.

Abbildung 35

Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler Belastung (Streudiagramm)



3.3 Korrelationen zwischen hämodynamischen und spirometrischen Parametern

3.3.1 Zusammenhänge zwischen der Sauerstoffaufnahme und hämodynamischen Parametern

„Die limitierenden Faktoren der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Sind es periphere oder zentrale Faktoren, die leistungslimitierend sind?“

Im Folgenden werden die Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik und der Sauerstoffaufnahme dargestellt. Hierbei werden alle relevant bestehenden und nicht-bestehenden Zusammenhänge der mit dem Einschwenkmkatheter und der Spiroergometrie gewonnen Daten beschrieben. Es werden jedoch nur die signifikanten Korrelationen graphisch dargestellt.

Es wurden folgende Parameter analysiert:

Herzfrequenz in 1/min (HF) kardialer Index in ml/min/m² (CI) mittlerer Blutdruck in mmHg (RRm) rechtsatrialer Druck in mmHg (RAP) pulmonalarterieller Druck in mmHg (PAP) pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg (PCWP) linksventrikuläre Schlagarbeit in Joule (LW) rechtsventrikuläre Schlagarbeit in Joule (RW)
Sauerstoffaufnahme ml/kg/min (VO₂)

Tabelle 13

Übersicht der Korrelationen zwischen Parametern der zentralen Hämodynamik und der Sauerstoffaufnahme (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	HF	CI	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
VO ₂ (ml/kg/min) in Ruhe	0,12	0,07	0,01	0,04	0,01	0,06	-0,04	0,02
	HF	CI	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
VO ₂ (ml/kg/min) bei 20 Watt	-0,10	0,00	0,07	0,09	0,00	-0,04	0,10	0,13

	HF	CI	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
peakVO ₂ (ml/kg/min) MAX	0,00	0,33	0,11	-0,12	-0,07	-0,12	0,30	0,23

Peak=bei maximaler individueller Belastung

	HF	CI	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
VO ₂ (ml/min/kg) AT	0,16	0,25	0,16	-0,14	-0,08	-0,04	0,14	0,01

AT=anaerobic threshold, anaerobe Schwelle

Bei der Erstellung der Korrelationsmatrix ergaben sich signifikante Ergebnisse für die Korrelation zwischen dem kardialen Index, der linksventrikulären Schlagarbeit, der rechtsventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung.

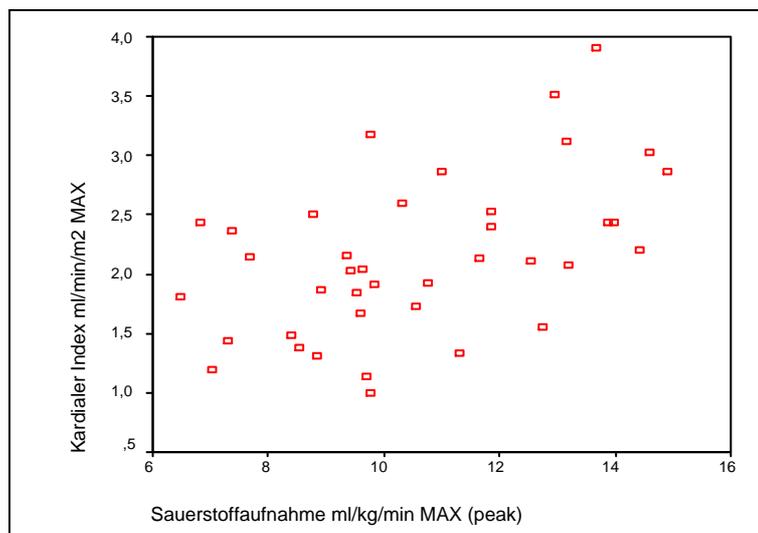
- ***Kardialer Index und Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung***

Bei der Erstellung der Korrelationsmatrix ergaben sich signifikante Ergebnisse für die lineare Korrelation zwischen dem kardialen Index und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung.

In Ruhe und bei submaximaler Belastung konnte kein Zusammenhang zwischen den Parametern gefunden werden. Auch an der anaeroben Schwelle existiert kein Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem kardialen Index.

Abbildung 36

Zusammenhang zwischen dem kardialen Index und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (Streudiagramm)



$t_b=0,33$; $p=0,003$

Bei 39 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine positive, lineare Korrelation an der Leistungsgrenze zwischen dem kardialen Index und der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Der Korrelationskoeffizient betrug 0,33 ($p=0,003$).

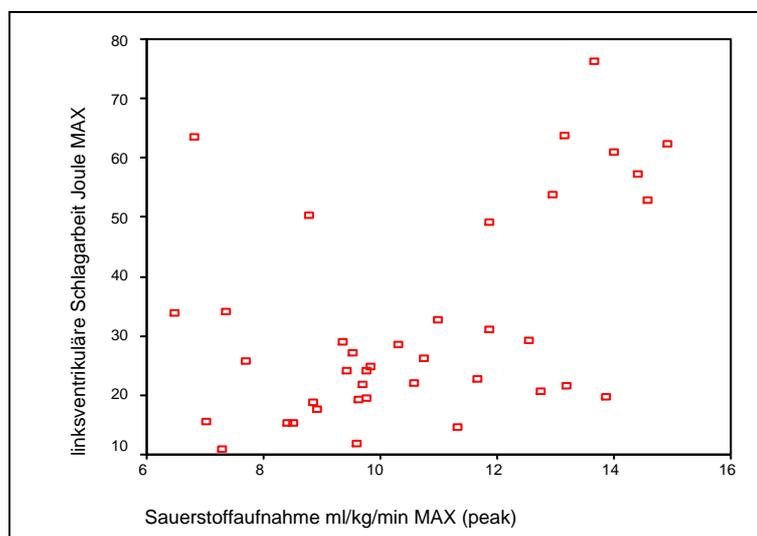
- ***Linksventrikuläre Schlagarbeit und Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung***

Bei 39 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine positive, lineare Korrelation der linksventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,30 ($p=0,006$).

Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern konnte nur bei maximaler Belastung nachgewiesen werden. Es existiert kein Zusammenhang in Ruhe und auf submaximalen Belastungsstufen.

Abbildung 37

Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (Streudiagramm)



$t_b=0,304$; $p=0,006$

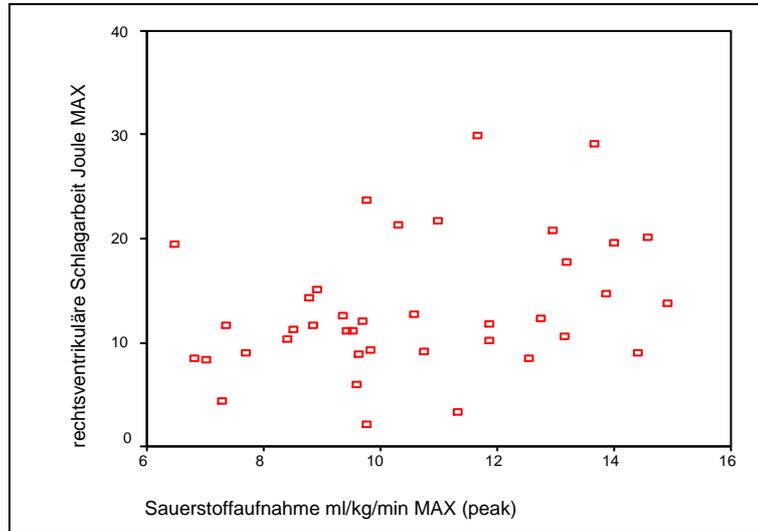
- ***Rechtsventrikuläre Schlagarbeit und Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung***

Bei der Erstellung der Korrelationsmatrix ergaben sich signifikante Ergebnisse für die lineare Korrelation zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch.

Der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau betrug 0,23 ($p=0,04$).

Abbildung 38

Zusammenhang zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (Streudiagramm)



$t_b=0,23$; $p=0,04$

3.3.2 Zusammenhänge zwischen dem Atemäquivalent für CO₂ und hämodynamischen Parametern

In den letzten Jahren wurde mit dem Atemäquivalent für Kohlendioxid eine weitere aussagekräftige Größe zur Beurteilung der kardialen Leistungsreserve und Prognose gefunden.

In diesem Teil der Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen den hämodynamischen Parameter und dem Atemäquivalent für CO₂ analysiert.

Es wurden folgende Parameter analysiert:

-
- Herzfrequenz in 1/min (HF)**
 - kardialer Index in ml/min/m² (CI)**
 - mittlerer Blutdruck in mmHg (RRm)**
 - rechtsatrialer Druck in mmHg (RAP)**
 - pulmonalarterieller Druck in mmHg (PAP)**
 - pulmonalkapillärer Verschlussdruck in mmHg (PCWP)**
 - linksventrikuläre Schlagarbeit in Joule (LW)**
 - rechtsventrikuläre Schlagarbeit in Joule (RW)**
-
- Atemäquivalent für Kohlendioxid (V_E/VCO₂)**
-

Tabelle 14

Übersicht der Korrelationen zwischen hämodynamischen Parametern und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	HF	CI	RRm	RAP	PAP	PCWP	LW	RW
V_E/V_{CO_2} in Ruhe	-0,03	-0,06	-0,04	0,04	0,04	0,08	-0,10	0,01
V_E/V_{CO_2} bei 20 Watt	0,13	-0,18	0,07	0,16	0,17	0,31	-0,19	-0,13
peak V_E/V_{CO_2} MAX	0,00	-0,24	-0,10	0,10	0,04	0,15	-0,25	-0,23

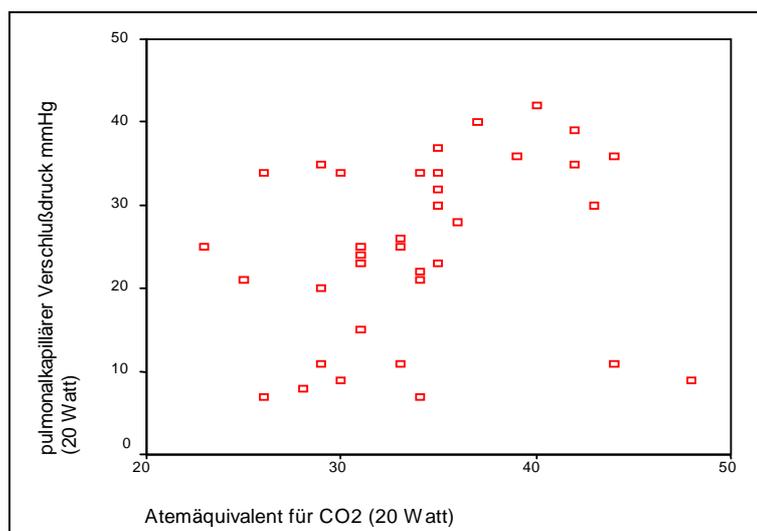
Peak=bei maximaler individueller Belastung

Bei der Erstellung der Korrelationsmatrix ergaben sich signifikante Ergebnisse für die lineare Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck bei 20 Watt, dem kardialen Index, der linksventrikulären und rechtsventrikulären Schlagarbeit bei maximaler Belastung und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid.

- ***Pulmonalkapillärer Verschlussdruck und Atemäquivalent für Kohlendioxid bei 20 Watt***

Abbildung 39

Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck und dem Atemäquivalent für CO₂ bei 20 Watt (Streudiagramm)



$t_b=0,31$; $p=0,01$

Bei 36 verwertbaren Datenpaaren ergab sich eine Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid von $\tau_b=0,31$ bei einem p-Wert von 0,01.

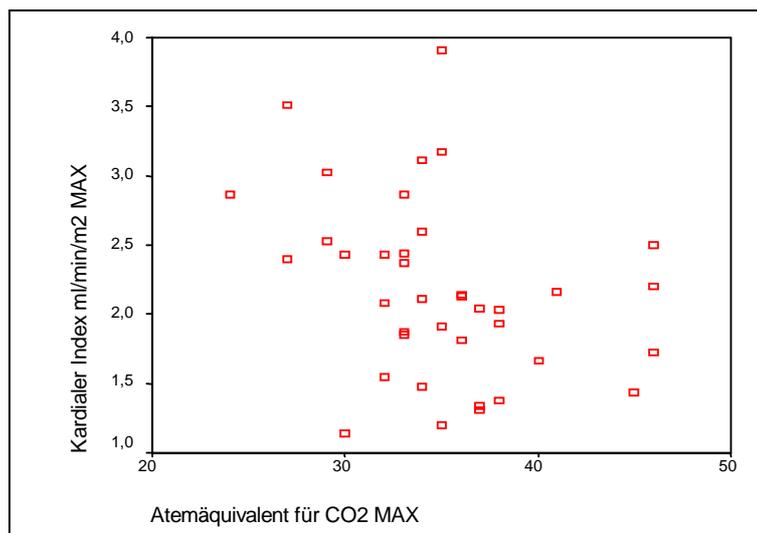
- ***Kardialer Index und Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler Belastung***

Bei 38 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine lineare Korrelation zwischen dem kardialen Index und der Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler körperlicher Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,24 ($p=0,037$).

In Ruhe und bei submaximaler Belastung konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

Abbildung 40

Zusammenhang zwischen dem kardialen Index und dem Atemäquivalent für CO₂ bei maximaler Belastung (Streudiagramm)



$\tau_b=-0,24$; $p=0,037$

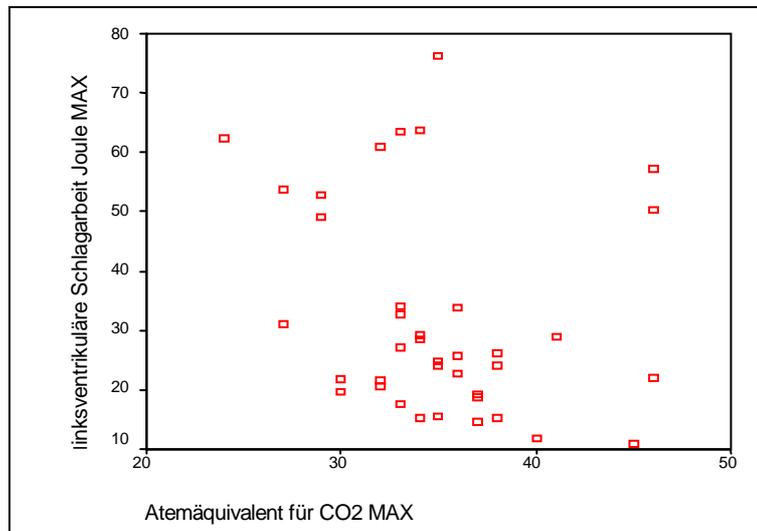
- ***Linksventrikuläre Schlagarbeit und Atemäquivalent für Kohlendioxid***

Bei 38 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine negative, lineare Korrelation zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid an der Leistungsgrenze. In Ruhe und bei submaximaler Belastung konnten keine Korrelationen zwischen den beiden Parametern gefunden werden.

Der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau betrug -0,25 der p-Wert wurde mit 0,033 errechnet.

Abbildung 41

Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und dem Atemäquivalent für CO₂ bei maximaler Belastung (Streudiagramm)



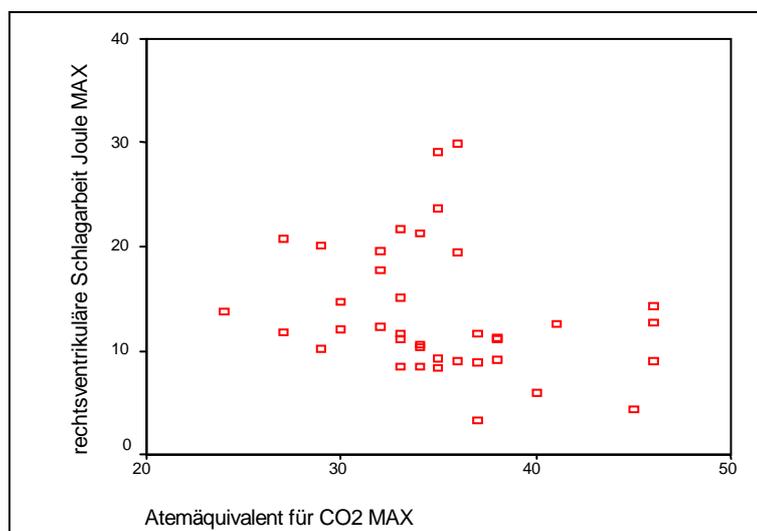
$t_b = -0,25$; $p = 0,033$

- *Rechtsventrikuläre Schlagarbeit und Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler Belastung*

Bei 38 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine negative Korrelation zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler körperlicher Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug $-0,23$ ($p = 0,05$).

Abbildung 42

Zusammenhang zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und dem Atemäquivalent für CO₂ bei maximaler Belastung (Streudiagramm)



$t_b = -0,23$; $p = 0,05$

3.3.3 Einfluss von Kovariablen (Body-Mass-Index, Alter und Geschlecht)

Es muss berücksichtigt werden, dass eine dritte Variable beide Attribute beeinflussen kann und auf diese Weise eine (positive oder negative) Scheinkorrelation zwischen den Attributen existiert. Um dies auszuschließen wurden die Kovariablen Body-Mass-Index¹⁸⁵, Alter und Geschlecht auf ihren Einfluss hin untersucht.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Es wurden nur die korrelierenden Parameter (siehe oben) hinsichtlich ihrer Abhängigkeit von Kovariablen getestet.

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Altersgruppen unterteilt. Gruppe 1 beinhaltet alle Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, während Gruppe 2 alle Patienten, die 60 Jahre und älter waren umfasste.

Tabelle 15
Altersverteilung

	Häufigkeit	Prozent
Gruppe 1(<60 Jahre)	25	55,6
Gruppe 2(>=60 Jahre)	20	44,4

3.3.3.1 Zusammenhänge der Kovariablen

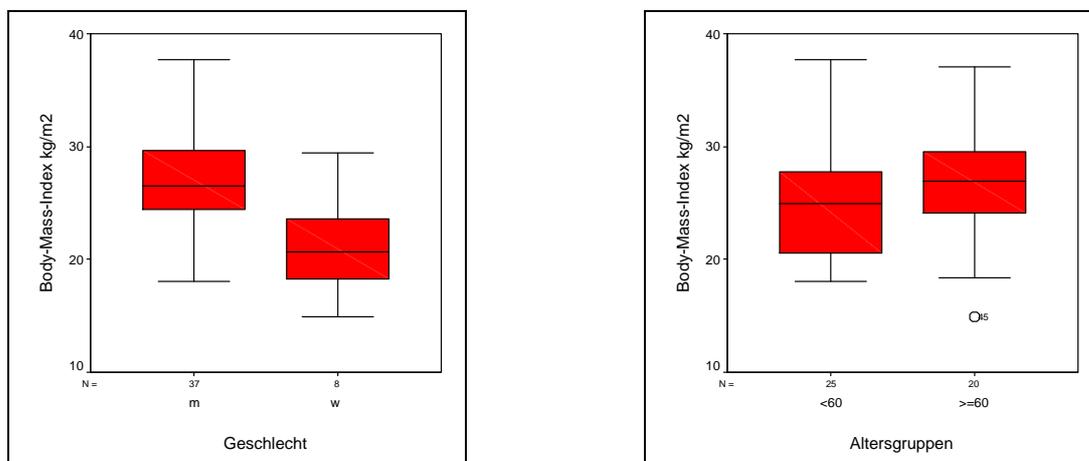
Selbstverständlich gibt es auch Zusammenhänge zwischen den Kovariablen, so dass es auch hier zu Scheinkorrelationen kommen kann. Um derartige Scheinkorrelationen auszuschließen, wurden die Kovariablen zu Beginn auf ihre Unabhängigkeit voneinander getestet.

- ***BMI, Alter und Geschlecht***

Es ist zu erkennen, dass der Body-Mass-Index der weiblichen Probandinnen kleiner ist als der Body-Mass-Index der männlichen Probanden. Auch scheint der Body-Mass-Index mit dem Alter der Probanden vergesellschaftet zu sein.

Abbildung 43 und 44

Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, dem Geschlecht und Alter der Patienten (Boxplots)



3.3.3.2 Einfluss der Kovariablen auf die nachgewiesenen Korrelationen zwischen hämodynamischen und respiratorischen Parametern

Tabelle 16

Übersicht der Korrelationen zwischen Parametern nachgewiesener Zusammenhänge und Kovariablen (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	CI MAX	PCWP (20)	LW MAX	RW MAX	VO ₂ (20)	peakVO ₂	V _E /VCO ₂ (20)	peakV _E /VCO ₂
Alter in Jahren	0,03	0,06	0,08	0,15	0,04	-0,02	-0,08	-0,02
BMI kg/m ²	0,32	0,05	0,25	0,20	-0,04	-0,08	-0,01	-0,06

BMI=Body-Mass-Index

Die Tabelle zeigt, dass sowohl der kardiale Index als auch die vom linken Ventrikel geleistete Schlagarbeit vom Body-Mass-Index beeinflusst wird. Es wird weiter nur der kardiale Index und die linksventrikuläre Schlagarbeit auf Grund ihrer errechneten Abhängigkeit nochmals graphisch dargestellt.

- **Kardialer Index bei maximaler Belastung**

Anhand der Schaubilder lässt sich eine positive Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und dem kardialen Index ($\tau_b=0,32$, $p=0,005$) ablesen, wohingegen Alter und Geschlecht nicht mit dem kardialen Index korrelieren. Die Sauerstoffaufnahme und Atemäquivalent sind scheinbar unabhängig vom Body-Mass-Index.

Schaubild 45-47

Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, dem Geschlecht, dem Alter und dem kardialen Index

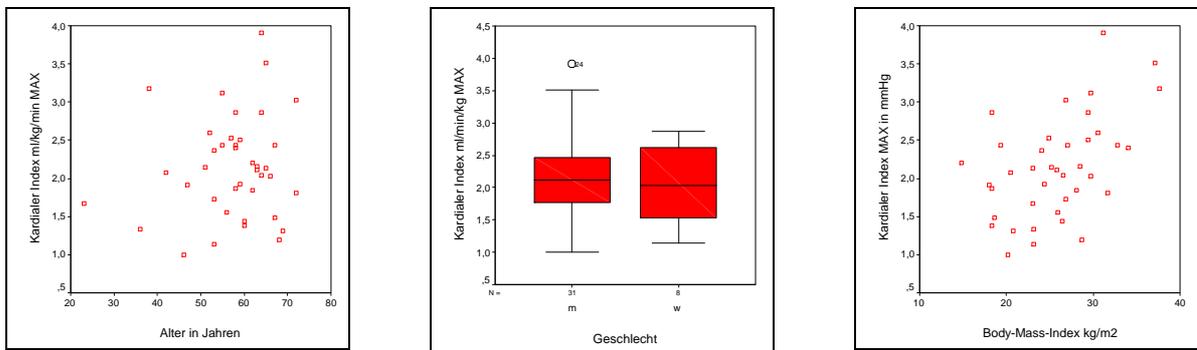
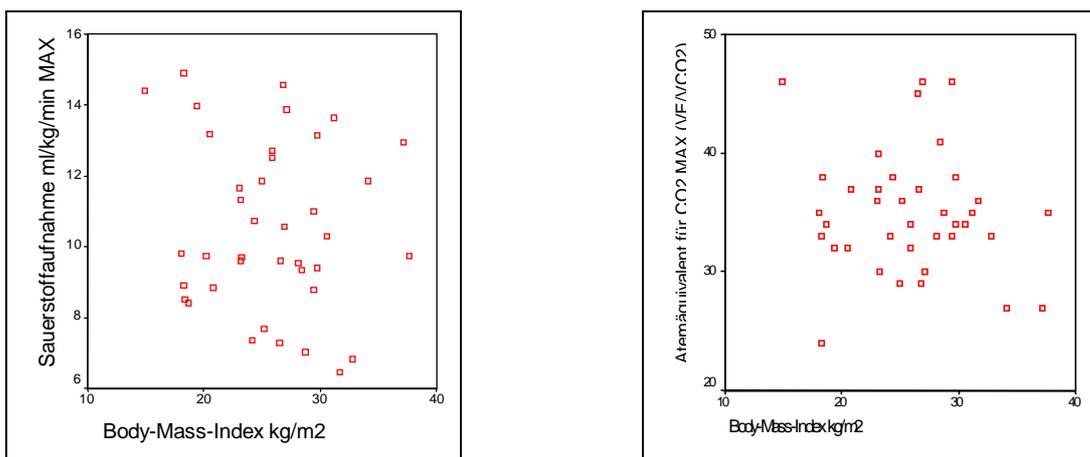


Abbildung 48 und 49

Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für CO₂



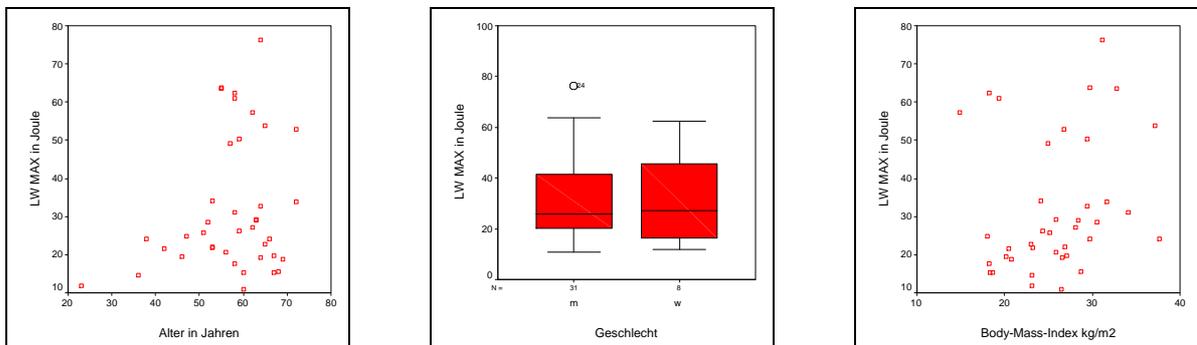
- **Linksventrikuläre Schlagarbeit bei maximaler Belastung**

Die graphische Darstellung zeigt eine positive Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und der Schlagarbeit des linken Ventrikels ($\tau_b=0,25$; $p=0,023$). Hingegen lässt sich kein Einfluss des Geschlechts und des Alters auf die linksventrikuläre Schlagarbeit nachweisen.

Die Sauerstoffaufnahme und das Atemäquivalent für CO₂ sind scheinbar unabhängig vom Body-Mass-Index (siehe Schaubilder 48 und 49).

Abbildung 50-52

Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, dem Geschlecht, dem Alter und der linksventrikulären Schlagarbeit.



Zusammenfassend lassen sich, mit Ausnahme des Zusammenhangs zwischen dem kardialen Index sowie der linksventrikulären Schlagarbeit und dem Body-Mass-Index, aus der Tabelle und den dargestellten Graphiken keine Zusammenhänge zwischen den Kovariablen und den von uns berechneten Ergebnissen finden. Folglich haben die Kovariablen Body-Mass-Index, Alter und Geschlecht keinen Einfluss auf die übrigen hämodynamischen Größen und respiratorischen Parameter.

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

„Kann mit dem Einschwemmkatheter in Ruhe beziehungsweise bei submaximaler Belastung die zu erwartende maximale Sauerstoffaufnahme und somit die kardiale Reserve abgeschätzt werden?“

Die maximale körperliche Belastung von herzinsuffizienten Patienten mittels Ergometer ist nicht unproblematisch. In diesem Teil soll im Umkehrschluss zum ersten Teil der Arbeit die Frage beantwortet werden, durch welche Parameter der zentralen Hämodynamik, die mit dem Rechtsherzeinschwemmkatheter erhoben werden können, in Ruhe, bei 20 Watt und an der anaeroben Schwelle die Leistungsfähigkeit der Patienten abgeschätzt werden kann.

3.4.1 „PeakVO₂ als Größe der kardialen Reserve“

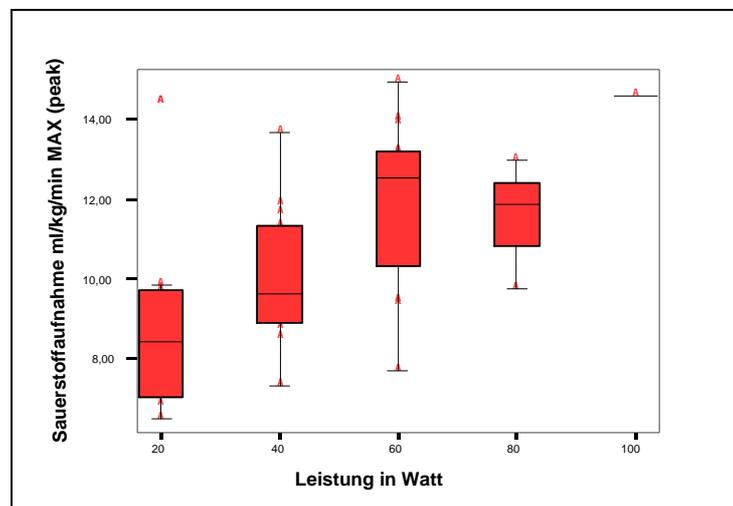
Tabelle 17

Zusammenhang zwischen peakVO₂ und der Leistung gemessen in Watt bei Belastungsabbruch

	Gültige N	Kendalls Tau	p-Wert
LEISTUNG & peakVO ₂	39	0,43	0,0001

Abbildung 53

Zusammenhang zwischen peakVO₂ und der Leistung gemessen in Watt



Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Die individuelle Sauerstoffaufnahme am Ende der Untersuchung (peakVO₂) ist ein Maß für die individuelle Leistungsfähigkeit.

PeakVO₂ ist ein aussagekräftiger Parameter, um die Leistung in Watt abzuschätzen. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme am Ende der Untersuchung und der erbrachten Leistung gemessen in Watt ($\tau_b=0,43$ und $p=0,0001$).

3.4.2 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peakVO₂

Tabelle 18

Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peakVO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	Kendalls Tau	p-Wert
HF RUHE & peakVO ₂	-0,02	0,83
CI RUHE & peakVO ₂	0,02	0,86
RR RUHE & peakVO ₂	0,003	0,98
RAP RUHE & peakVO ₂	-0,14	0,20
PAP RUHE & peakVO ₂	-0,23	0,04
PCWP RUHE & peakVO ₂	-0,26	0,02
LW RUHE & peakVO ₂	0,13	0,24
RW RUHE & peakVO ₂	-0,16	0,16
V _E /VCO ₂ Ruhe & peakVO ₂	-0,13	0,26

- **Pulmonalarteriendruck in Ruhe und peakVO₂**

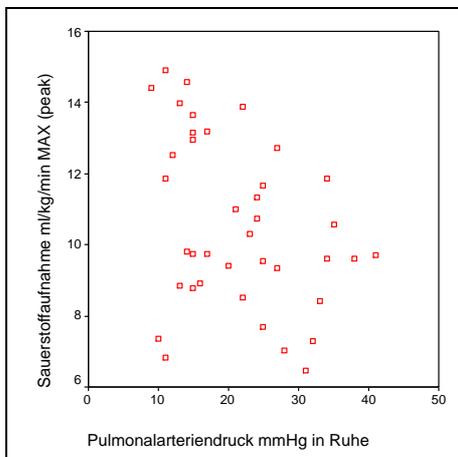
Bei 39 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine negative, lineare Korrelation zwischen dem Pulmonalarteriendruck in Ruhe und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,23 ($p=0,04$).

Aus dem Box-Plot-Diagramm lässt sich ableiten, dass Patienten mit einem Pulmonalarteriendruck kleiner als 22 mmHg in Ruhe eine deutlich höhere Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung hatten. In etwa 75% der Patienten mit einem Pulmonalarteriendruck kleiner als 22 mmHg haben eine Sauerstoffaufnahme, die höher ist als der Mittelwert der Patienten mit einem Ruhedruck in der Pulmonalarterie von 22 mmHg und mehr.

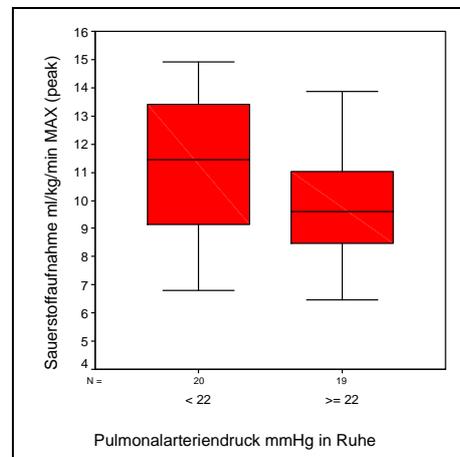
Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Abbildung 54 und 55

Zusammenhang zwischen dem Pulmonalarteriendruck in Ruhe und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b = -0,23; p = 0,04$

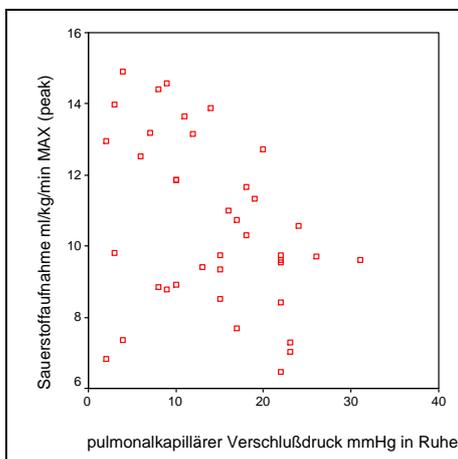


Median=22 mmHg

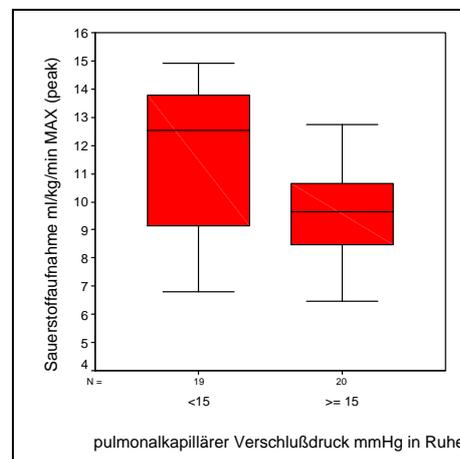
- ***Pulmonalkapillärer Verschlussdruck in Ruhe und peakVO₂***

Abbildung 56 und 57

Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b = -0,26; p = 0,02$



Median=15 mmHg

Bei den 39 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine negative, lineare Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,26 (p=0,02).

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Es lässt sich somit abschätzen, dass Patienten mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck kleiner als 15 mmHg in Ruhe eine mittlere Sauerstoffaufnahme an ihrer Leistungsgrenze von etwa 13 ml/kg/min haben, hingegen Patienten mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck von 15 mmHg und größer eine eingeschränkte Sauerstoffaufnahme (Mittelwert 10 ml/kg/min) haben.

3.4.3 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung und peakVO₂

Tabelle 19

Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung (20 Watt) und peakVO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	Kendalls Tau	p-Wert
HF 20 & peakVO ₂	-0,30	0,022
CI 20 & peakVO ₂	0,27	0,037
RR 20 & peakVO ₂	0,01	0,943
RAP 20 & peakVO ₂	-0,20	0,114
PAP 20 & peakVO ₂	-0,22	0,084
PCWP 20 & peakVO ₂	-0,30	0,021
LW 20 & peakVO ₂	0,38	0,003
RW 20 & peakVO ₂	0,20	0,120
V _E /VCO ₂ 20 & peakVO ₂	-0,39	0,002

- **Herzfrequenz bei 20 Watt und peakVO₂**

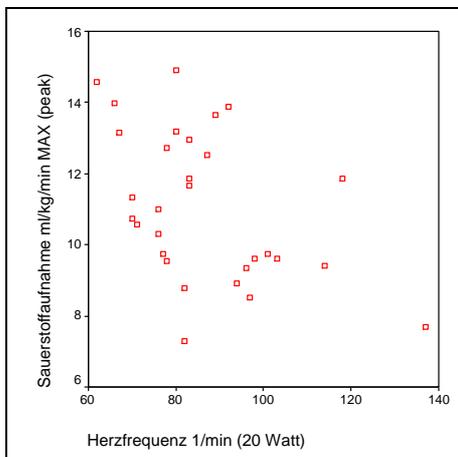
Bei den 30 zu berücksichtigenden Datenpaaren errechneten wir sich eine negative Korrelation zwischen der Herzfrequenz bei submaximaler Belastung und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,33 (p=0,022).

Eine Herzfrequenz von kleiner als 83 Schlägen pro Minute bei submaximaler Belastung ist mit einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch verknüpft. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass eine große Schnittmenge zwischen den beiden Gruppen existiert, was die Aussagekraft der Herzfrequenz als Parameter zur Abschätzung von peakVO₂ schmälert.

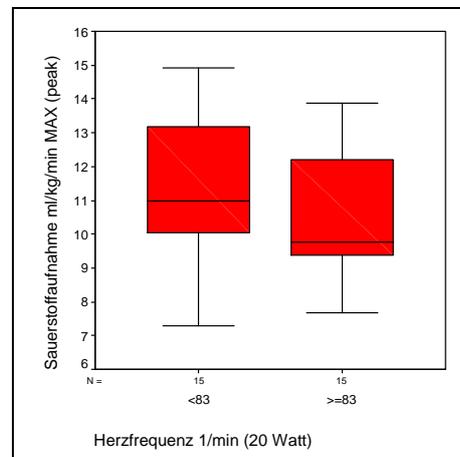
Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Abbildung 58 und 59

Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b = -0,33; p = 0,022$

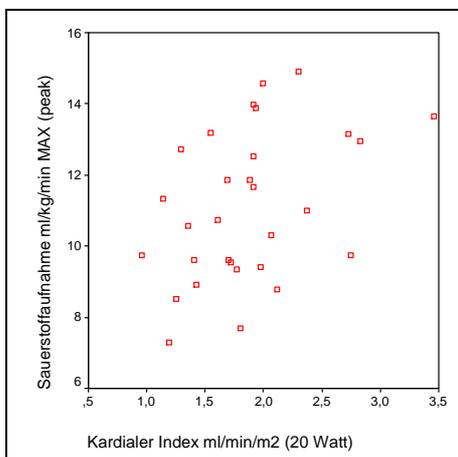


Median=83 1/min

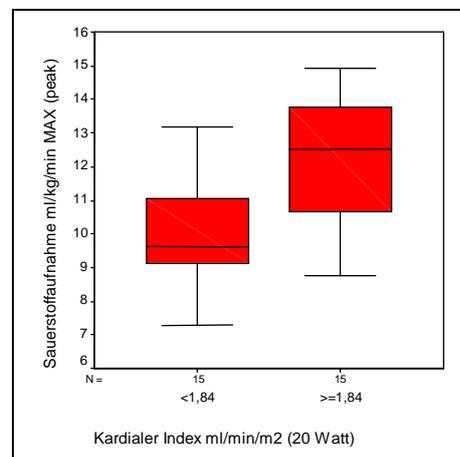
- **Kardialer Index bei 20 Watt und peakVO₂**

Abbildung 60 und 61

Zusammenhang zwischen dem kardialen Index bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b = 0,27; p = 0,037$



Median=1,84 ml/min/m²

Die Analyse ergab (bei n=30) eine positive, lineare Korrelation zwischen dem kardialen Index bei 20 Watt und peakVO₂ ($t_b = 0,27; p = 0,037$).

Die Gruppe der Patienten mit einem kardialen Index von 1,84 ml/min/m² und größer bei 20 Watt hatte eine erheblich höhere Sauerstoffaufnahme am Ende der Untersuchung. Nahezu

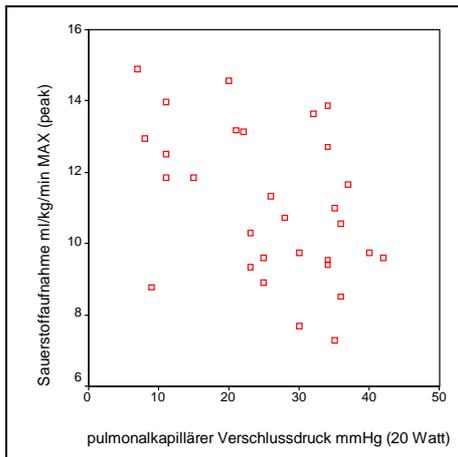
Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

alle Patienten dieser Gruppe lagen oberhalb des Mittelwertes der Gruppe mit einem kardialen Index kleiner als $1,84 \text{ ml/min/m}^2$.

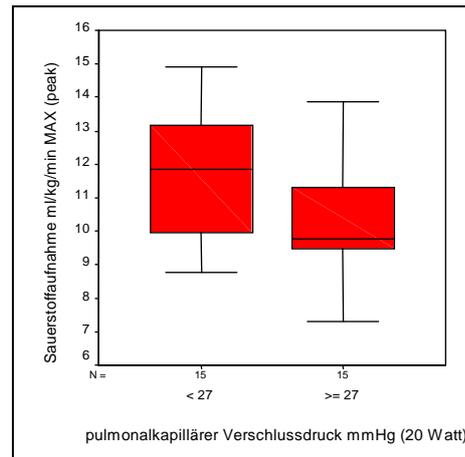
- ***Pulmonalkapillärer Verschlussdruck und peakVO₂***

Abbildung 62 und 63

Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b = -0,30$; $p = 0,021$



Median=27 mmHg

Unsere Berechnungen ergaben (n=30) eine negative, lineare Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (20 Watt) und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug $-0,30$ ($p=0,021$).

75% der Patienten mit einem geringeren pulmonalkapillären Verschlussdruck bei 20 Watt hatten eine Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch, die größer war als die mittlere Sauerstoffaufnahme derer, die einen pulmonalkapillären Verschlussdruck von 27 mmHg und größer bei 20 Watt hatten.

- ***Linksventrikuläre Schlagarbeit bei 20 Watt und peakVO₂***

Bei den 30 zu berücksichtigenden Datenpaaren zeigte sich eine positive, lineare Korrelation zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit bei submaximaler Belastung und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug $0,38$ ($p=0,003$).

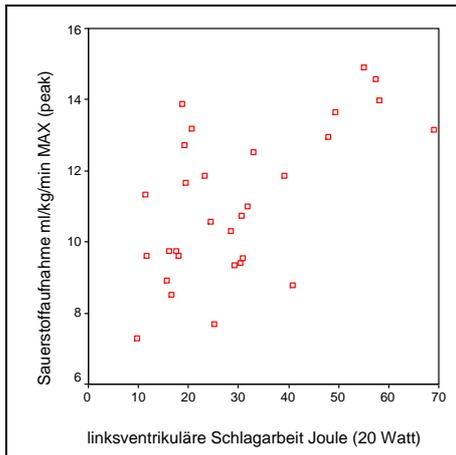
Auch hier wird deutlich, dass der untere Rand der rechten Box (25. Perzentile) über dem Mittelwert der linken Box liegt. Folglich wirkt sich eine linksventrikuläre Schlagarbeit von

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

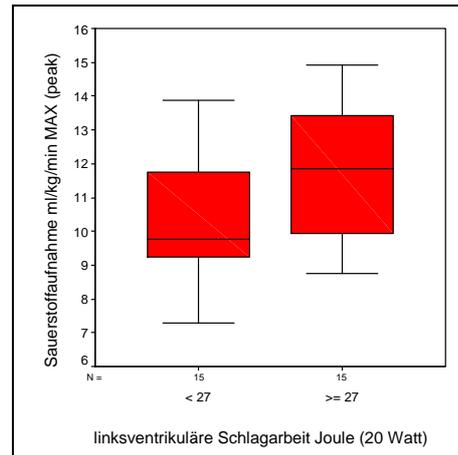
größer als 27 Joule bei submaximaler Belastung positiv auf die Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch aus.

Abbildung 64 und 65

Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit bei submaximaler Belastung und peak-VO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=0,38; p=0,003$

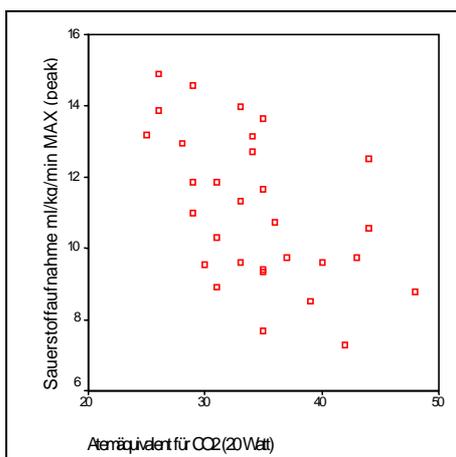


Median=27 Joule

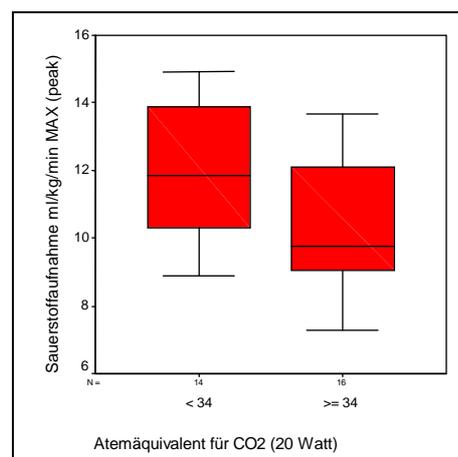
- *Atemäquivalent für CO₂ bei 20 Watt und peakVO₂*

Abbildung 66 und 67

Zusammenhang zwischen dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=-0,39; p=0,002$



Median=34

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Als Ergebnis fanden wir eine negative Korrelation zwischen dem Atemäquivalent für CO₂ bei submaximaler Belastung und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,39 (p=0,002).

Unter den Patienten mit einem Atemäquivalent für Kohlendioxid von 34 und größer erreichten nur 25% der Gruppe eine höhere „peak“ Sauerstoffaufnahme als der Durchschnitt aus der Gruppe mit einem V_E/VCO₂ von kleiner als 34. 75% der Gruppe lag unter dem Durchschnittswert der anderen Gruppe.

3.4.4 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und peakVO₂

Tabelle 20

Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	Kendalls Tau	p-Wert
HF AT & peakVO ₂	0,09	0,508
CI AT & peakVO ₂	0,28	0,043
RR AT & peakVO ₂	0,03	0,808
RAP AT & peakVO ₂	-0,27	0,055
PAP AT & peakVO ₂	-0,31	0,030
PCWP AT & peakVO ₂	-0,38	0,007
LW AT & peakVO ₂	0,30	0,034
RW AT & peakVO ₂	0,06	0,691

- **Kardialer Index an der anaeroben Schwelle und peakVO₂**

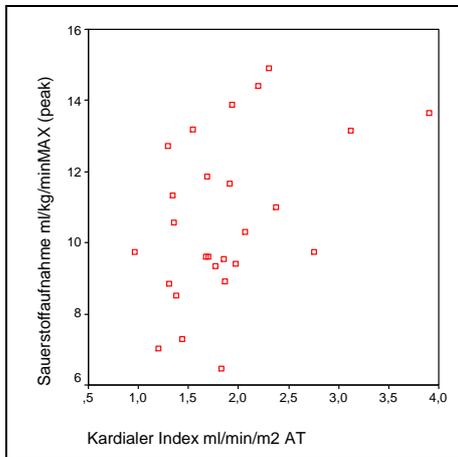
Der kardiale Index an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ ($\tau_b=0,28$; p=0,043) sind positiv miteinander verknüpft. Die ergab eine Analyse der Zahlen nach Kendall-Tau bei Berücksichtigung von 26 gültigen Datenpaaren.

Die Gruppe der Patienten mit einem kardialen Index von 1,8 ml/min/m² und größer an der anaeroben Schwelle hatte eine höhere Sauerstoffaufnahme am Ende der Untersuchung. Nahezu 75% dieser Patienten lag im Vergleich oberhalb des berechneten Mittelwertes der maximalen Sauerstoffaufnahme der Patienten mit einer geringeren kardialen Leistung an der anaeroben Schwelle (CI <1,8 ml/min/m²).

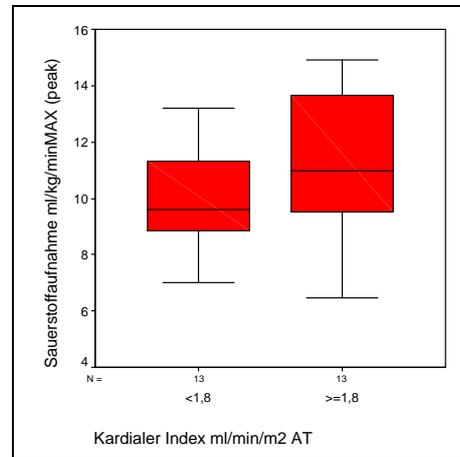
Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Abbildung 68 und 69

Zusammenhang zwischen dem kardialen Index an der anaeroben Schwelle und peakVO_2 (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=0,28; p=0,043$

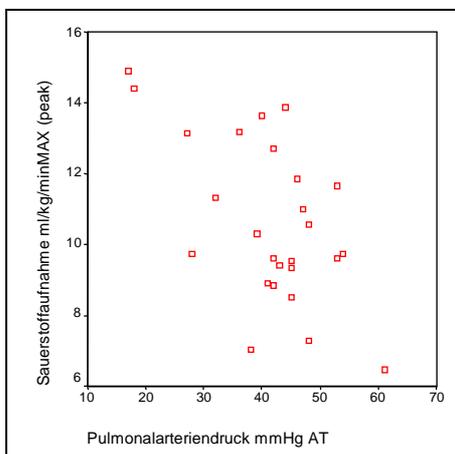


Median=1,8 ml/min/m²

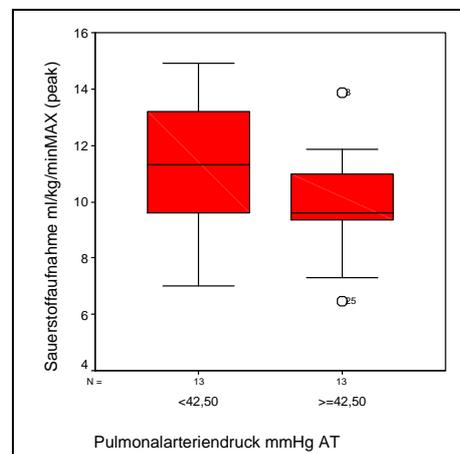
- *Pulmonalarteriendruck an der anaeroben Schwelle und peakVO_2*

Abbildung 70 und 71

Zusammenhang zwischen dem Pulmonalarteriendruck an der anaeroben Schwelle und peakVO_2 (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=-0,31; p=0,030$



Median=42,5 mmHg

Unsere Berechnung ergab (n=26) eine negative, lineare Korrelation zwischen dem Pulmonalarteriendruck an der anaeroben Schwelle und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,31 (p=0,030).

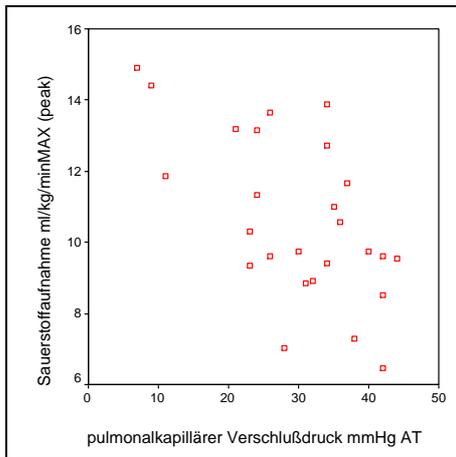
Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

75% der Patienten mit einem geringeren Pulmonalarteriendruck an der anaeroben Schwelle erreichten eine Sauerstoffaufnahme am Ende der Untersuchung, die höher lag als die mittlere Sauerstoffaufnahme derer, die einen PAP von 42,5 mmHg und mehr aufwiesen.

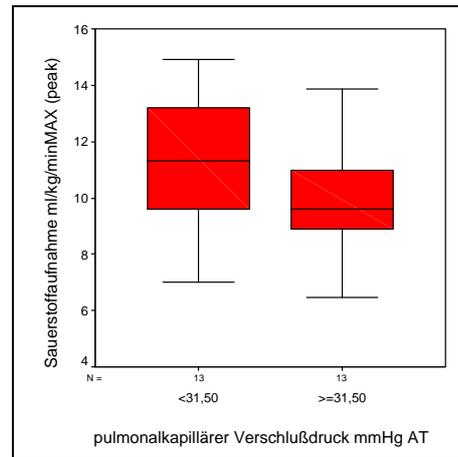
- ***Pulmonalkapillärer Verschlussdruck an der anaeroben Schwelle und peakVO₂***

Abbildung 72 und 73

Zusammenhang zwischen dem Pulmonalkapillären Verschlussdruck an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b = -0,38; p = 0,007$



Median=31,5 mmHg

Unsere Analyse ergab (n=26) eine negative Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck bei Übergang vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel und der maximalen Sauerstoffaufnahme. Der Korrelationskoeffizient betrug $-0,38$ ($p=0,007$).

Nur 25% der Patienten mit einem erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck an der anaeroben Schwelle erreichten eine Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung, die der mittleren Sauerstoffaufnahme der Patientengruppe entsprach, die einen pulmonalkapillären Verschlussdruck von 31,5 mmHg und kleiner an der anaeroben Schwelle hatte.

- ***Linksventrikuläre Schlagarbeit an der anaeroben Schwelle und peakVO₂***

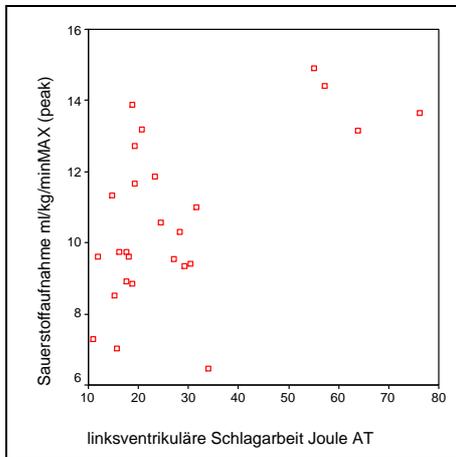
Bei den 26 Datenpaaren ergab sich eine positive Korrelation zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit an der anaeroben Schwelle und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug $0,30$ ($p=0,034$).

Auch hier zeigt sich, dass der untere Rand der rechten Box (25. Perzentile) über dem Mittelwert der linken Box liegt. Folglich wirkt sich eine erhöhte linksventrikuläre Schlagarbeit an der anaeroben Schwelle positiv auf die Sauerstoffaufnahme aus.

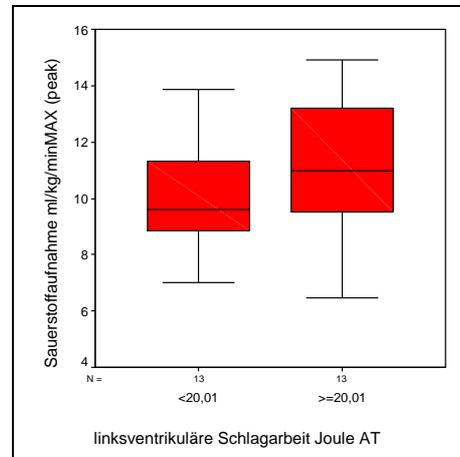
Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Abbildung 74 und 75

Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit an der anaeroben Schwelle und peak-VO₂ (Streudiagramm und Boxplot)



t_b=0,30; p=0,034



Median=20,01 Joule

3.4.5 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peak-V_E/VCO₂

Tabelle 21

Kendalls Tau-Korrelation Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peakV_E/VCO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	Kendalls Tau	p-Wert
HF RUHE & peakV _E /VCO ₂	0,15	0,186
CI RUHE & peakV _E /VCO ₂	0,01	0,968
RR RUHE & peakV _E /VCO ₂	-0,07	0,513
RAP RUHE & peakV _E /VCO ₂	0,13	0,243
PAP RUHE & peakV _E /VCO ₂	0,20	0,081
PCWP RUHE & peakV _E /VCO ₂	0,27	0,017
LW RUHE & peak V _E /VCO ₂	-0,11	0,332
RW RUHE & peakV _E /VCO ₂	0,04	0,727
VO ₂ Ruhe & peakV _E /VCO ₂	0,00	0,990

- **Pulmonalkapillärer Verschlussdruck und peakV_E/VCO₂**

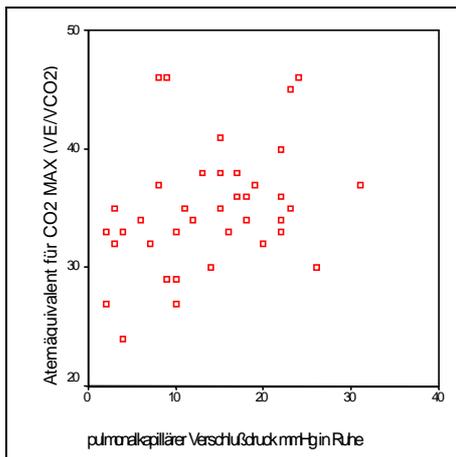
Bei den 38 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich eine positive, lineare Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe und dem Atemäquivalent für CO₂ bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,27 (p=0,017).

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

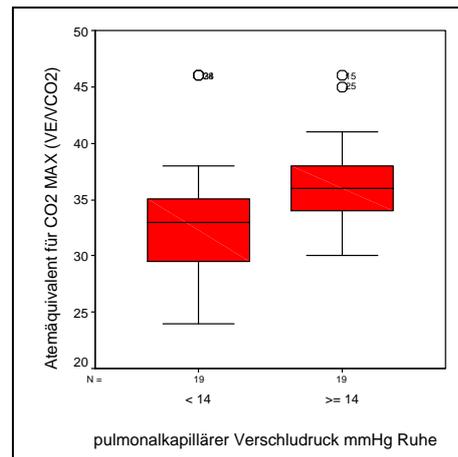
Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck in Ruhe ist eng mit dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei Abbruch der Untersuchung verknüpft.

Abbildung 76 und 77

Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=0,27$; $p=0,017$



Median=14 mmHg

3.4.6 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$

Tabelle 22

Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

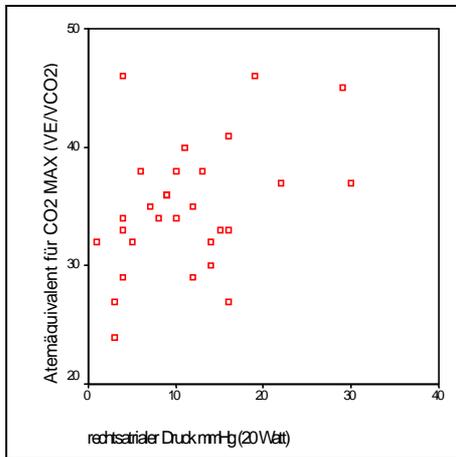
	Kendalls Tau	p-Wert
HF 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,10	0,438
CI 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	-0,24	0,073
RR 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	-0,03	0,832
RAP 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,27	0,037
PAP 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,24	0,069
PCWP 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,35	0,008
LW 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	-0,27	0,038
RW 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	-0,04	0,788
VO_2 20 & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	-0,24	0,065

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

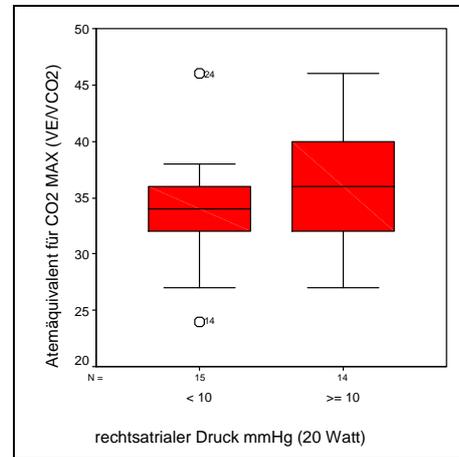
- **Rechtsatrialer Druck bei 20 Watt und $peakV_E/VCO_2$**

Abbildung 78 und 79

Zusammenhang zwischen dem rechtsatrialen Druck bei 20 Watt und $peakV_E/VCO_2$ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=0,27$; $p=0,037$



Median=10 mmHg

Unsere Berechnungen ergaben ($n=29$) eine positive, lineare Korrelation zwischen dem rechtsatrialen Druck (20 Watt) und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,27 ($p=0,037$).

Eine rechtsatrialer Druck von größer als 10 mmHg ist mit einem erhöhten Atemäquivalent für Kohlendioxid am Untersuchungsende verknüpft.

- **Pulmonalkapillärer Verschlussdruck bei 20 Watt und $peakV_E/VCO_2$**

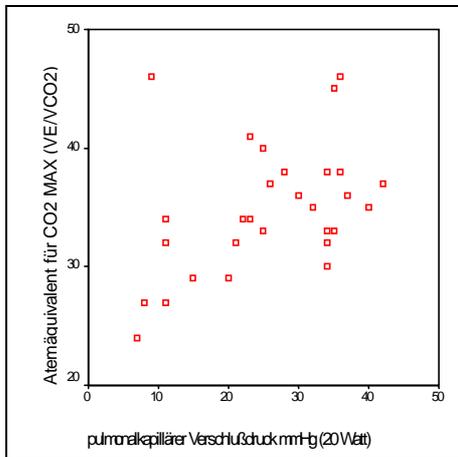
Es fand sich bei 29 Datenpaaren eine lineare Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck bei submaximaler Leistung und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,35 ($p=0,008$).

Bei 75% der Patienten mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck von 26 mmHg und größer bei submaximaler Belastung wurde ein höheres Atemäquivalent für Kohlendioxid am Ende der Untersuchung gemessen als in der Gruppe von Patienten, bei denen ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck kleiner als 26 mmHg bei 20 Watt Belastung gemessen wurde.

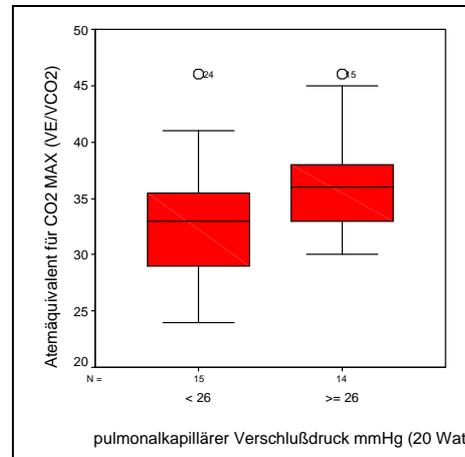
Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Abbildung 80 und 81

Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck bei 20 Watt und $peakV_E/V_{CO_2}$ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=0,35; p=0,008$

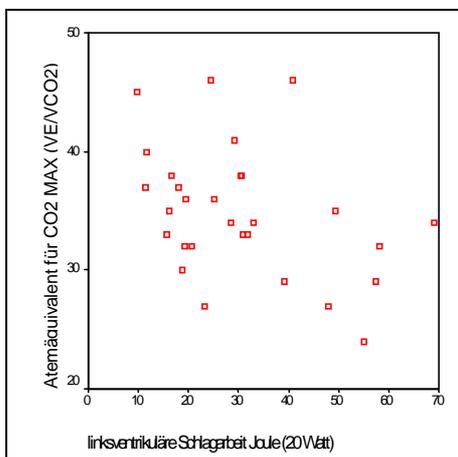


Median=26 mmHg

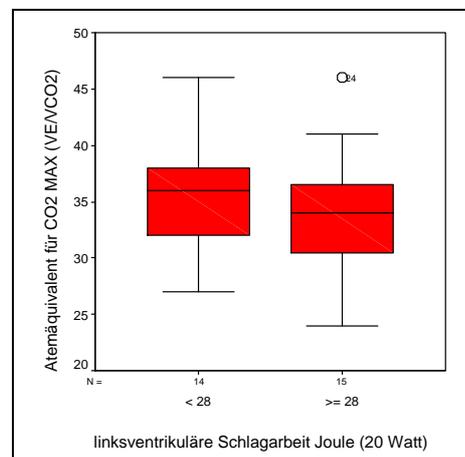
- **Linksventrikuläre Schlagarbeit bei 20 Watt und $peakV_E/V_{CO_2}$**

Abbildung 82 und 83

Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit bei 20 Watt und $peakV_E/V_{CO_2}$ (Streudiagramm und Boxplot)



$t_b=-0,27; p=0,038$



Median=28 mmHg

Bei den 30 zu berücksichtigenden Datenpaaren fand sich eine negative, lineare Korrelation zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit bei submaximaler Belastung und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler Belastung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,27 ($p=0,038$).

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

Die Box-Plot Darstellung lässt erkennen, dass eine erhöhte linksventrikuläre Schlagarbeit bei 20 Watt ein niedrigeres Atemäquivalent bei maximaler Leistung mit sich bringt.

3.4.7 Zusammenhänge zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$

Tabelle 23

Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	Kendalls Tau	p-Wert
HF AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,15	0,301
CI AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	-0,15	0,302
RR AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,08	0,589
RAP AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,22	0,139
PAP AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,15	0,323
PCWP AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,15	0,312
LW AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	-0,16	0,281
RW AT & $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$	0,10	0,482

3.4.8 Einfluss von Kovariablen

An dieser Stelle soll nur in aller Kürze auf den Einfluss der Kovariablen eingegangen werden:

Tabelle 24

Übersicht der Korrelationen zwischen Parametern nachgewiesener Zusammenhänge und Kovariablen (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)

	Alter in Jahren Kendalls Tau-Korrelation	Geschlecht Differenz der Mediane (p-Wert)*	Body- Mass- Index Kendalls Tau-Korrelation
HF 1/min (20 Watt)	0,10	0,481	0,10
CI ml/min/m ² (20 Watt)	0,29 (p=0,025)	0,706	0,44 (p=0,001)
CI ml/min/m ² (AT)	0,03	0,381	0,26 (p=0,055)
RAP mmHg (20 Watt)	-0,04	0,270	0,12
RAP mmHg (AT)	-0,01	0,129	0,09
PAP mmHg (Ruhe)	0,03	0,483	0,13

Ergebnisse: 3.4 Korrelationen zwischen den Daten der Spiroergometrie bei maximaler Belastung und der zentralen Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle

PAP mmHg (AT)	0,24	0,350	0,27 (p=0,052)
PCWP mmHg (Ruhe)	0,01	0,695	0,05
PCWP mmHg (20 Watt)	0,05	0,957	0,04
PCWP mmHg (AT)	0,23	0,520	0,09
LW Joule (20 Watt)	0,25 (p= 0,05)	0,385	0,19
LW Joule (AT)	0,17	1,000	0,22
V _E /VCO ₂ (20 Watt)	-0,06	0,229	-0,02

* Man-Whitney-U Test

Der kardiale Index wird bei submaximaler Leistung sowohl vom Alter als auch vom Body-Mass-Index beeinflusst. Zu beachten ist, dass der BMI und das Alter sich gegenseitig beeinflussen (siehe 3.3.3). Auch scheint es so, dass die Schlagarbeit des linken Ventrikels bei 20 Watt vom Alter abhängig ist.

Die maximale Sauerstoffaufnahme und das Atemäquivalent für Kohlendioxid am Ende der Untersuchung korrelieren weder mit dem Alter, dem Geschlecht noch mit dem Body-Mass-Index (siehe 3.3.3.2, Tabelle 16).

Diskussion

Neben der Einschwemmkatheteruntersuchung hat sich in den letzten Jahren die Spiroergometrie als weiteres Verfahren zur Diagnostik der Herzinsuffizienz etabliert. Es zeigten sich im Laufe der Jahre deutliche Vorteile der Belastungsuntersuchung gegenüber der Datengewinnung in Ruhe. Die diagnostische Aussagekraft der beiden Verfahren wurde in verschiedenen Arbeiten der letzten Jahre kontrovers diskutiert. Es konnte jedoch trotz zahlreicher Studien kein gemeinsamer Konsens gefunden werden.

Im klinischen Alltag wird als diagnostisches Verfahren sowohl die Katheteruntersuchung als auch die Spiroergometrie unter Belastung genutzt. Eine definitive Aussage über die Wertigkeit der beiden Verfahren konnte anhand der bisherigen Ergebnisse nicht getroffen werden. Die vorgelegte Studie lässt auf Grund ihrer zeitgleichen Durchführung, direkte Zusammenhänge zwischen den beiden Untersuchungsmethoden erkennen und unter Berücksichtigung des aktuellen Wissenstandes ihren Stellenwert in der Diagnostik der Herzinsuffizienz festlegen.

4.1. Verhalten der zentralen Hämodynamik, der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei herzinsuffizienten Patienten

Zu Beginn sollen die Zusammenhänge zwischen der Hämodynamik, der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid unter Berücksichtigung der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz diskutiert werden.

1. Herzfrequenz

Das vegetative Nervensystem ist verantwortlich für eine rasche Anpassung des kardiovaskulären Systems auf körperliche Belastungen. Nicht nur die chronotrope Wirkung des Sympathikus, sondern auch der abnehmende Einfluss des Parasympathikus führt zu einer Steigerung der Herzfrequenz unter Belastung. Der Anstieg der Herzfrequenz erfolgt zu Lasten der Diastole, wodurch sich die Füllungszeit der Ventrikel verkürzt. Ab einer bestimmten individuellen Herzfrequenz ist aus diesem Grund eine weitere Steigerung des Herzzeitvolumens nicht mehr möglich.

Die Herzfrequenz wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Neben Konstitution und Fitness, Medikamenten, Art der Erkrankung und Form der Belastung, kommt dem Alter eine entscheidende Rolle zu.

$$\mathbf{HF_{max}=220 - \text{Alter}}$$

In verschiedenen Arbeiten^{72 186} wurde die Überschätzung der maximalen Herzfrequenz bei jüngeren Patienten und die Unterschätzung bei älteren Patienten kritisiert. Deshalb wurde folgende Berechnungsformel als sinnvoll erachtet⁷²:

$$\mathbf{HF_{max}=208 - (0,7 \times \text{Alter})}$$

Patienten mit einer systolischen Ventrikelfunktionsstörung können durch die Erhöhung der Herzfrequenz die eingeschränkte Kontraktilität des kranken Herzens ausgleichen¹⁸⁶. Das Herzzeitvolumen kann so bis zu einem gewissen Grad der Belastung gesteigert werden. Während gesunde Menschen ihr Herzminutenvolumen bis zu ca. 70% der maximalen Belastung durch eine Erhöhung der Schlagkraft regulieren^{63 187}, erfolgt dies bei herzinsuffizienten Patienten primär über die Herzfrequenz.

Bei unseren Probanden lag der Mittelwert in Ruhe bei 68 Schlägen pro Minute bei einer Standardabweichung von +-11,63 Schlägen. Je nach Schweregrad der systolischen Dysfunktion variierte die Herzfrequenz zwischen einem Minimum von 50 bis 102 Schlägen pro Minute. Bei submaximaler Belastung lag der Mittelwert des Patientenkollektivs bei 87 (+-16,14) und bei maximaler Belastung bei 99 Schlägen pro Minute (+-20,43). Auch hier zeigte sich eine deutliche Streuung. So lag das Minimum bei 20 Watt bei 62 Schlägen pro Minute und das Maximum bei 137 Schlägen pro Minute; an der Leistungsgrenze lagen die Messungen zwischen 65 und 160 Schlägen pro Minute.

2. Kardialer Index

Der kardiale Index, auch Herzindex genannt, beschreibt die Förderleistung des Herzmuskels. Um das individuelle Leistungsvermögen vergleichen zu können, wird das Herzzeitvolumen auf die Körperoberfläche des jeweiligen Patienten bezogen. Der kardiale Index errechnet sich demnach wie folgt:

$$\mathbf{CI=HZV/\text{Körpergröße}^2}$$

Das Herzzeitvolumen setzt sich wiederum aus Schlagvolumen und Herzfrequenz zusammen und gilt als limitierende Komponente des gesamten Sauerstofftransport-

systems^{188 189}. Beeinflusst wird das Herzzeitvolumen von der so genannten Vorlast und der Nachlast. Als Vorlast wird das zum rechten Vorhof zurückfließende Blutvolumen bezeichnet. Eine vermehrte Dehnung der Herzmuskulatur führt zu einer neurohumoralen Antwort und zu einer Steuerung des Schlagvolumens durch den Frank-Starling-Mechanismus^{74 172}. Die Nachlast ist diejenige Kraft, die von der Muskulatur des jeweiligen Ventrikels erbracht werden muss, um den Widerstand gegen die Austreibung zu überwinden. Der periphere Widerstand ist die Hauptdeterminante der Nachlast^{74 172}.

Mit 1,47 ml/m²/min (+0,31) in Ruhe, 1,9 ml/m²/min (+0,56) bei submaximaler Belastung und 2,15 ml/m²/min (+0,67) bei maximaler Leistung zeigte sich schon in Ruhe und ohne nennenswerte Belastung bei fehlender klinischer Symptomatik, eine deutliche Einschränkung der Förderleistung des Herzmuskels gegenüber der Norm von größer als 2,5 ml/m²/min /min^{60 61 62}. Bei 20 Watt, sowie bei maximaler Belastung wurde eine deutliche Einschränkung der kardialen Leistungsreserve erkennbar (Norm: 20 Watt >3,4 ml/m²/min, MAX >6,75 ml/m²/min /min^{60 61 62}).

3. Mittlerer Blutdruck

Der mittlere Blutdruck setzt sich aus systolischem und diastolischem Blutdruck zusammen.

$$\mathbf{RRm = diastolischer Blutdruck + 1/3 * Blutdruckamplitude}$$

In Ruhe ergaben sich Werte von 77,4 mmHg (+12,41), die bei submaximaler Belastung auf 87,39 mmHg (+14,17) anstiegen und ihr Maximum bei 94 mmHg (+15,88) erreichten.

Dynamische Belastungen führen zu einer Vasodilatation und einer vermehrten Durchblutung der peripheren Muskulatur. Die Summe der beiden Faktoren ergibt eine Verminderung des peripheren Widerstandes und führt trotz einer fünffachen Steigerung des Herzzeitvolumens nur zu einem geringfügigen Anstieg des mittleren Blutdrucks¹⁹⁰.

Des Weiteren spielt die neurohumorale Antwort des Körpers eine tragende Rolle in der Regulierung des Blutdrucks^{34 191}. Bei Patienten mit einer systolischen Ventrikeldysfunktion kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen, ANP, Vassopressin, ADH und einer Erhöhung der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Konzentration. Ein Rückwärtsversagen führt zu einer Erhöhung des zentralen Venendrucks, ein Vorwärtsversagen zu einer hypotonen Kreislaufsituation. Mit beginnender

Dekompensation fällt die systolische Auswurfleistung und somit auch der systolische Blutdruck.

4. Rechsatrialer Druck

Der rechtsatriale Druck ist dem zentralvenösen Druck gleichzusetzen. Beim Gesunden liegt der zentrale Venendruck ohne körperliche Anstrengung bei 4-5 mmHg und steigt bei körperlicher Belastung nur geringfügig auf Werte zwischen 4 und 10 mmHg^{60 61 62}. Einfluss auf den rechtsatrialen Druck haben Blutvolumen, Körperhaltung, Pumpkapazität der peripheren Muskulatur, vasokonstriktorisches Faktoren und die Funktionalität des Herzens.

In der Gruppe der Patienten lag der Druck ohne physische Belastung mit 4,2 mmHg (+- 5,32) im Referenzbereich. Die unphysiologische Steigerung bei 20 Watt auf 11,36 mmHg (+-8,22) und bei maximaler Belastung auf 14,67 mmHg (+-8,57) deutet auf eine verminderte kardiale Leistungsreserve hin. Dabei kommt es zu einem Rückwärtsversagen des Herzmuskels, das verursacht wird durch die systolische Auswurfchwäche und dem damit verbundenen Abfall des Herzzeitvolumens.

Die liegende Position des Patienten bei der ergometrischen Untersuchung hat keinen Einfluss auf den Anstieg des Schlagvolumens, da bereits in Ruhe der Füllungsdruck erhöht ist¹⁹⁰.

5. Pulmonalarterieller Druck

Unter einer linksventrikulären Dysfunktion entwickelt sich im Laufe der Zeit eine chronische Lungenstauung, die eine kardiogene Lungengefäßsklerosierung nach sich zieht¹⁹². Die Bestimmung der Druckverhältnisse in der Arteria pulmonalis lassen eine Abschätzung der pulmonalen Hypertonie zu. Gleichzeitig lässt sich die Situation des rechten Ventrikels beurteilen.

Die Ruhewerte der 45 Patienten lagen mit 21,13 mmHg (+- 8,88) über den Normwerten von 9-16 mmHg für Gesunde. Das Maximum lag bei 41 mmHg, was eine deutliche Belastung des pulmonalen Gefäßbetts und des rechten Ventrikels verdeutlicht. Durch die fortschreitende Sklerosierung kommt es zu einer deutlichen Steigerung des pulmonalen Strömungswiderstandes. Unter submaximaler Belastung zeigte sich eine pathologische Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes von 35,64 mmHg (+-11,01); bei maximaler Belastung stiegen die Druckwerte auf 41,67 mmHg (+-11,81).

Die Gefäße der Lunge reagieren physiologischerweise auf eine Belastung nur mit einem moderaten Druckanstieg. Deshalb liegen die Normwerte bedingt durch die gute Dehnbarkeit⁷⁴ bei 25 Watt zwischen 18-20 mmHg und unter maximaler Leistung bei 25-35 mmHg^{60 61 62}.

6. Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck gewährt einen Einblick in die linksventrikuläre Funktion des Herzens.

$$\mathbf{LVEDP=LAP_m=PCWP_m=PAP_d}^{153\ 154\ 155\ 156}$$

Die Werte bei Gesunden wurden zwischen 8 mmHg in Ruhe und 22 mmHg bei Belastung definiert (Ruhe: 8-12 mmHg, 25 Watt: 18-20 mmHg, maximale Belastung: 20-22 mmHg^{60 61 62}). Das Ausmaß der Drucksteigerung korreliert mit der Symptomatik des Patienten. Dementsprechend leiden Patienten mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck von größer als 20 mmHg in Ruhe unter Belastungsdyspnoe, bei Drücken zwischen 25-30 mmHg unter Ruhedyspnoe und bei Werten größer als 30 mmHg an einem Lungenödem.

Anhand unserer Ergebnisse läßt sich einmal mehr die Aussagekraft der Belastungsuntersuchung ableiten. Während die Druckwerte in Ruhe mit 13,84 mmHg (+-7,55) nur geringfügig erhöht waren, wurde eine Erhöhung bei den Messungen bei submaximaler Belastung mit 24,97 mmHg (+-10,61) und an der Leistungsgrenze mit 29,92 mmHg (+-11,45) deutlich. Das jeweilige Maximum lag mit 42 mmHg und 50 mmHg erheblich über dem Referenzbereich.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Einschränkung der kardialen Leistungsreserve unter Belastung und eine eingeschränkte Funktion des linken Herzens. Die Ergebnisse ohne Belastung lassen nur schwer eine Interpretation der kardialen Situation zu, da der pulmonalkapilläre Verschlussdruck bei einer moderaten Herzinsuffizienz nur unter Belastung unphysiologisch ansteigt.

7. Linksventrikuläre Schlagarbeit

Die Vordehnung bei erhöhtem Preload des intakten Myokards verbessert die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung der Kontraktion (Frank-Starling-Mechanismus⁷⁴). Eine Erhöhung des enddiastolischen Volumens also steigert die Schlagarbeit des Ventrikels.

Die Schlagarbeit des linken Ventrikels errechnet sich aus Aortendruck und Schlagvolumen und beschreibt das Leistungsvermögen des linken Ventrikels³⁴.

$$\mathbf{LW=P(Aortendruck) \times V(Schlagvolumen)}$$

Die Mittelwerte der einzelnen Belastungsstufen lagen zwischen 30,71 Joule und 32,02 Joule. Dies verdeutlicht eine nur geringe Steigerung der vom insuffizienten Ventrikel geleisteten Schlagarbeit. Die durchschnittliche Schlagarbeit der Patientengruppe lag zu Beginn der Untersuchung bei 30,71 Joule (+-11,76), bei submaximalen Bedingungen mit 30,74 Joule (+-15,35) blieb der Wert auf einem nahezu konstanten Niveau und war am Ende der Untersuchung mit 32,02 Joule (+-17,45) nur unbedeutend erhöht.

8. Rechtsventrikuläre Schlagarbeit

Die geleistete Arbeit der rechten Kammer errechnet sich, gemäß der des linken Ventrikels, aus dem Produkt von Pulmonalarteriendruck und Schlagvolumen.

$$\mathbf{RW=P(Pulmonalarteriendruck) \times V(Schlagvolumen)}$$

Während zu Beginn der Untersuchung die Schlagarbeit einen Wert von 8,08 Joule (+-2,96) betrug, wurden bei 20 Watt 11,61 Joule (+-4,95) und am Ende 13,26 Joule (+-6,39) ermittelt.

9. Sauerstoffaufnahme

Bei der maximalen Sauerstoffaufnahme handelt sich um die Menge an Sauerstoff, die an der oberen Leistungsgrenze aus der inhalierten Luft extrahiert wird.

Da in nahezu keiner Untersuchung eine Plateauphase der Sauerstoffaufnahme beobachtet werden konnte, spricht man auch von der so genannten peakVO₂ bei Belastungsabbruch⁶⁸⁶⁹⁷⁰¹¹⁴. Die Sauerstoffaufnahme wird in ml/min angegeben und, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, durch das jeweilige Körpergewicht der Probanden dividiert. Die maximale Sauerstoffaufnahme gilt als objektives Maß der körperlichen und aeroben Leistungsfähigkeit und definiert die obere Leistungsgrenze des kardiopulmonalen Systems¹⁹³. Sie lässt sich durch das Fick'sche Gesetz berechnen:

$$\mathbf{VO_2=HMV \times (a-v-DO_2)}$$

Es wird aus der Gleichung ersichtlich, dass die Sauerstoffaufnahme sowohl von zentralen (Herzminutenvolumen) als auch peripheren Faktoren (arteriovenöse Sauerstoffdifferenz) abhängig ist. Aus diesem Grund ist eine direkte Bestimmung einer indirekten Berechnung vorzuziehen, um reproduzierbare und zuverlässige Werte zu erhalten^{161 194 195 196 197}.

Die Sauerstoffaufnahme eines Menschen sinkt im Laufe seines Lebens und es zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern^{74 114 198}.

Unsere Patienten zeigten eine im Referenzbereich liegende Sauerstoffaufnahme von 4,04 ml/kg/min (+1,05) in Ruhe. Das Maximum lag bei 7,19 ml/kg/min, wohingegen das Minimum von 1,63 unter dem Referenzbereich von 2,2 ml/kg/min bei untrainierten Frauen und 4,8 ml/kg/min bei trainierten Männern lag. Eine erhebliche Einschränkung der Sauerstoffaufnahme bei Abbruch der Belastung (peakVO₂) wurde beim gesamten Patientenkollektiv festgestellt. Die individuelle, maximale Sauerstoffaufnahme lag zwischen 6,48 ml/kg/min und 14,92 ml/kg/min (Mittelwert 10,56 ml/kg/min +2,37). Bedingt durch die systolische Ventrikeldysfunktion erreichte keiner der Patienten den Referenzbereich von 38-67 ml/kg/min.

Unter Anwendung der Weber-Klassifikation⁶⁷ lässt sich ein homogenes Patientenkollektiv der Klasse C und D erkennen, was einer „mäßigen bis schweren“ beziehungsweise einer „schweren Herzinsuffizienz“ entspricht.

Die anaerobe Schwelle konnte bei 76% der Patienten bestimmt werden. Die Sauerstoffaufnahme lag zwischen einem Minimum von 4,62 ml/kg/min und einem Maximum von 13,15 ml/kg/min an der anaeroben Schwelle. Der Mittelwert lag bei 7,85 ml/kg/min (+1,97), was nach der Weber-Klassifikation einer schweren Herzinsuffizienz entspricht (Klasse D).

10. Atemäquivalent für Kohlendioxid

Der menschliche Organismus gibt in Ruhe und vermehrt bei körperlicher Anstrengung Kohlendioxid über die Lunge an die Umwelt ab. Bei körperlicher Anstrengung bildet der Körper an zwei Stellen Kohlendioxid, und die Menge an CO₂, die pro Zeiteinheit abgegeben wird, steigt. Zum einen entsteht Kohlendioxid als „Abfallprodukt“ bei der metabolischen Oxidation - so werden 75% des aufgenommenen Sauerstoffs in Kohlendioxid abgebaut - zum anderen entsteht CO₂ bei der Pufferung von Laktat.

Die Ventilation ist eng mit dem CO₂-Gehalt des Blutes verknüpft, weshalb die Analyse der beiden Parameter (Ventilation und VCO₂) einen ähnlichen graphischen Verlauf nimmt.

Das Atemäquivalent errechnet sich aus dem Verhältnis der Ventilation zur Kohlendioxidproduktion:

$$V_E/VCO_2 = \text{Ventilation/Kohlendioxidabgabe}$$

Das Atemäquivalent definiert die Menge an ventilerten Atemgasen, um einen Liter CO₂ aus dem Kreislauf zu entfernen. Bei gesunden Probanden liegt der Ruhewert zwischen 25 und 30 und fällt zu Beginn der submaximalen Belastung geringfügig ab, um im weiteren Verlauf der Belastung wieder anzusteigen⁸². Eine Erhöhung des Atemäquivalents für Kohlendioxid findet sich unter anderem bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Ausdruck einer eingeschränkten Atemeffizienz.

In der von uns untersuchten Patientengruppe kam es nur zu einem geringfügigen Abfall des Atemäquivalents bei submaximaler Belastung. Der Mittelwert blieb jedoch nahezu konstant auf allen drei Belastungsstufen. Der Ruhewert stieg von 33,53 (+-4,91) auf 35 (+-5,17) bis zum Ende der Belastung. Bereits ohne körperliche Anstrengungen waren die Werte ungünstig erhöht. Ein Abfall des Atemäquivalents bei submaximaler Belastung kann anhand des Wertespektrums und der individuellen Verlaufskurven nur bedingt verdeutlicht werden. So lag das Minimum in Ruhe bei 26, während das Minimum bei submaximaler Belastung bei 23 lag. Das Maximum bei 20 Watt war ebenfalls gegenüber dem in Ruhe erniedrigt (46 im Vergleich zu 48). Die Mittelwerte spiegelten diesen Verlauf nicht wieder (33,53 +-4,91 auf 34 +-5,85).

4.2 Zusammenhänge zwischen dem Einschwemmkatheter und der Spiroergometrie

4.2.1 Zusammenhänge zwischen den Daten der Spiroergometrie und den Daten des Einschwemmkatheters

Kann die nichtinvasive Spirometrie, die invasive Untersuchungstechnik des Einschwemmkatheters ersetzen?

Wir stellten uns zu Beginn der Untersuchungen die Frage, ob signifikante Zusammenhänge zwischen den Daten der Spiroergometrie und dem Einschwemmkatheter existieren und welche Parameter der zentralen Hämodynamik am Ende der Untersuchung die leistungslimitierenden Faktoren der Herzinsuffizienz sind.

Die Parameter der Hämodynamik, die Sauerstoffaufnahme und das Atemäquivalent für Kohlendioxid zeigten zu Beginn, bei submaximaler Belastung, an der anaeroben Schwelle und zum Ende der Untersuchung deutlich pathologisch veränderte und charakteristische Werte einer Herzinsuffizienz mit systolischer Ventrikelfunktionsstörung (siehe 4.1). Es fanden sich jedoch keine Korrelationen zwischen den Druckverhältnissen der zentralen Hämodynamik, also den Daten des Einschwemmkatheters (RAP, PAP, PCWP), und den Messgrößen der Spiroergometrie (VO_2 und $V_E/V\text{CO}_2$) in Ruhe, unter submaximaler körperlicher Leistung und an der anaeroben Schwelle. Daraus lässt sich ableiten, dass scheinbar weder die kardialen Druckverhältnisse, noch die Druckverhältnisse im pulmonalen Gefäßbett einen Einfluss auf die Sauerstoffaufnahme und das Atemäquivalent in Ruhe und unter submaximalen Bedingungen haben. Es besteht somit nicht die Möglichkeit, anhand der Daten einer spiroergometrischen Untersuchung Rückschlüsse auf die zentrale Hämodynamik in Ruhe, bei submaximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle zu ziehen. Die Ursache der fehlenden Zusammenhänge in Ruhe und bei submaximaler körperlicher Betätigung liegt darin begründet, dass das insuffiziente Herz auf die Anforderungen der Umwelt bis zu einer bestimmten Belastungsintensität adäquat reagieren kann. Hier zeigt sich der Nutzen der Belastungsuntersuchung, da es beim Großteil der Patienten meist erst im Laufe der Untersuchung zu einer Dekompensation der kardialen Förderleistung kommt.

Selbst zwischen dem kardialen Index und der Sauerstoffaufnahme konnte in Ruhe und bei submaximaler Belastung keine Verbindung gefunden werden, was die Ungenauigkeit der indirekten Messung des Herzzeitvolumens nach Fick zeigt^{161 194 195 196 197}. Ursächlich

kommt die häufig beobachtete Cheyne-Stokes-Atmung und das verminderte Ansprechen der Chemorezeptoren der Patienten in Frage¹⁸⁴.

Bei maximaler Belastung zeigte sich eine deutlich eingeschränkte Sauerstoffaufnahme und ein deutlich erhöhtes Atemäquivalent für Kohlendioxid. Die verminderte Sauerstoffaufnahme ist ein Indiz für die mangelnde kardiale Reserve und die Belastungsintoleranz der Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. PeakVO₂ korrelierte positiv mit dem kardialen Index ($\tau_b=0,33$, $p=0,003$) und der Schlagarbeit des linken ($\tau_b=0,30$, $p=0,006$) sowie des rechten Ventrikels ($\tau_b=0,23$, $p=0,04$). Folglich ist ein grundlegender Zusammenhang zwischen dem Leistungsvermögen und der kardialen Auswurfleistung festzuhalten. Auch können die repräsentativen Parameter des ventrikulären Leistungsvermögens am Ende der Untersuchung unter Zuhilfenahme der Spiroergometrie abgeschätzt werden, was durch den statistischen Zusammenhang zwischen dem kardialen Index, der rechts- und linksventrikulären Schlagarbeit einerseits und der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid andererseits belegt ist.

Die Spiroergometrie als schonendes nicht-invasives Verfahren kann jedoch keine umfassende Aussage über die zentrale Hämodynamik treffen. Die Vielzahl der durch eine Einschwemmkatheterisierung gelieferten Daten und Einblicke in die kardiale Situation läßt sich nicht durch eine Spiroergometrie erschließen. Demzufolge ist die in der Überschrift gestellte Frage mit Nein zu beantworten, die Spiroergometrie kann die Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung nicht vollständig ersetzen.

4.2.2 Leistungslimitierende Faktoren bei Patienten mit systolischer Ventrikel-funktionsstörung

Darüber hinaus soll die Studie ersichtlich machen, welche Parameter der zentralen Hämodynamik die leistungslimitierenden Faktoren sind und welchen Nutzen die invasive Einschwemmkatheteruntersuchung in der Diagnostik bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz hat.

Ist die zentrale Hämodynamik der leistungslimitierende Faktor bei herzinsuffizienten Patienten?

Lässt sich die kardiale Leistungsreserve durch die zentrale Hämodynamik in Ruhe und bei submaximaler Belastung abschätzen?

4.2.2.1 Zusammenhänge zwischen der Sauerstoffaufnahme und der zentralen Hämodynamik bei maximaler Belastung

Ist die zentrale Hämodynamik der leistungslimitierende Faktor bei herzinsuffizienten Patienten?

Die einer Herzinsuffizienz zugrunde liegende Pathophysiologie ist eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels, verursacht durch den Verlust an Muskelmasse (zum Beispiel nach einem Myokardinfarkt) oder einer eingeschränkten Kontraktilität. Dies ist die Ursache für verschiedene hämodynamische Veränderungen:

1. eine verminderte Auswurfleistung bei Belastung oder in schwereren Fällen bereits in Ruhe;
2. ein erhöhter Füllungsdruck des linken Ventrikels in Ruhe beziehungsweise bei körperlicher Aktivität;
3. eine Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks und des zentralen Venendrucks bei einer chronischen Herzschwäche.

Diese Veränderungen der zentralen Hämodynamik führen letztendlich zu den klassischen Symptomen einer Herzinsuffizienz mit Atemnot, Flüssigkeitsretention, Leistungsminderung und Minderversorgung der Organsysteme. Als Leistungsminderung definiert man die Einschränkung der physischen Leistung, bei der große Muskelgruppen an einer dynamischen Bewegung beteiligt sind, durch Müdigkeit oder Atemnot. Der durch eine Herzinsuffizienz verursachte Leistungsabfall ist häufig der erste Grund, weshalb Patienten sich in ärztliche Behandlung begeben. Daher ist die Leistungsschwäche eng mit der Diagnose der Herzinsuffizienz verknüpft.

Nach wie vor werden die Gründe der Leistungsintoleranz bei Patienten mit einer systolischen Ventrikeldysfunktion kontrovers diskutiert. Es ist bisher nicht abschließend geklärt, welchen Einfluss die pathologischen Veränderungen der zentralen Hämodynamik und der Atemeffizienz haben.

Als Bezugsgröße des Leistungsvermögens dient die Sauerstoffaufnahme am Belastungsende. Sie hat sich als Parameter zur Bestimmung des Leistungsvermögens in der Kardiologie und Sportmedizin fest etabliert und war auch in unserer Untersuchung mit der Leistung gemessen in Watt signifikant verknüpft ($\tau_b=0,43$, $p=0,0001$).

Erste Überlegungen, die kardialen Reserven und die kardiale Leistungsfähigkeit objektiv anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme zu klassifizieren, wurden 1982 von Weber et

al. angestellt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der kardiale Index und die peakVO_2 miteinander korrelieren und leiteten daraus die Weber-Klassifikation ab⁶⁷.

Dieser Zusammenhang wurde 1984 von der Arbeitsgruppe um Franciosa und Leddy in gleicher Weise herausgearbeitet⁷⁸. Die pathologische Erhöhung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks bei Belastung konnte von Franciosa nicht als Ursache für die eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion identifiziert werden. Dasselbe zeigte sich auch in unseren Untersuchungen. Trotz des erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdrucks und der damit verbundenen Hypothese einer interstitiellen Einlagerung von Flüssigkeit und einer konsekutiven Verringerung der Compliance der Lunge, kam es zu keinem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und des Sauerstoffgehalts im Blut, sowie zu keinem Anstieg des CO_2 -Partialdrucks. Franciosa schlussfolgerte aus dieser Tatsache und der Korrelation zwischen dem kardialen Index und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Leistung ($r=0,73$, $p<0,001$), dass als einzige plausible Erklärung für die inadäquate Leistungssteigerung, die Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit und die dadurch entstehende Minderversorgung der arbeitenden Gewebe in Frage kommen.

Auch Szlachcic kam zu der Überzeugung, dass der kardiale Index mitentscheidend für das Leistungsvermögen der Patienten ist¹²². Er fand einen signifikanten Zusammenhang an der Belastungsgrenze zwischen dem kardialen Index und der peakVO_2 ($r=0,82$, $p<0,001$), der Belastungsdauer ($r=0,85$, $p<0,01$) und der Belastung in Watt ($r=0,80$, $p<0,001$). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang fand sich zwischen der Herzfrequenz und peakVO_2 ($r=0,70$, $p<0,001$). Aufgrund des konstant bleibenden Schlagvolumens wurde von Szlachcic geschlussfolgert, dass die Steigerung der Herzfrequenz einen bedeutenden Einfluss auf das Leistungsvermögen hat.

Massie beschrieb schließlich Ende der 80er Jahre ein Zusammenspiel von drei Faktoren als Ursache für die eingeschränkte Belastbarkeit der Patienten⁷⁶. So machte er das verminderte Ansprechen auf adrenerge Botenstoffe des sympathischen Nervensystems und eine unzureichende Steigerung der muskulären Perfusion in der Peripherie, die zusätzlich durch den gestörten Metabolismus der quergestreiften Muskulatur negativ verstärkt wird, verantwortlich für die Symptome der Patienten.

Auch Sullivan befand 1992 die kardiale Auswurfleistung als ausschlaggebende Größe, die letztendlich bei einer Herzinsuffizienz zu einem verfrüht einsetzenden anaeroben Stoffwechsel und folglich Müdigkeit führt¹⁹⁹. Als weitere Ursache des eingeschränkten kardialen Pumpvermögens führte er neben der systolischen Dysfunktion den häufig bei herzinsuffizienten Patienten zu beobachtenden Rückstrom über der insuffizient

gewordenen Mitralklappe an. Dieser Einfluss auf das Schlagvolumen wurde 1994 von Lele et. al untermauert, der bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese einen Zusammenhang zwischen der diastolischen Füllungszeit des linken Ventrikels und dem Leistungsvermögen der Patienten beschrieb^{200 201}. In der von Lapu-Bula 2002 veröffentlichten Arbeit wurde schließlich der Zusammenhang zwischen dem mitralen Rückstrom und der peakVO₂, dem Schlagvolumen und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck ($r=-0,55$, $-0,87$ und $0,62$; $p<0,01$) nachgewiesen²⁰².

Einen weiteren interessanten Ansatz liefert Parthenakis, der als entscheidenden Parameter die Füllungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels erachtet. Parthenakis sieht einen kausalen Zusammenhang zwischen der verminderten Füllungsgeschwindigkeit und der verminderten Auswurfleistung des Herzens, was schlussendlich zu einem eingeschränkten Leistungsvermögen führt²⁰³.

In den 90er Jahren wurden Arbeiten vorgelegt, die die Förderleistung des Herzens als zentrale Größe unterstrichen. Während Metra Korrelationen zwischen peakVO₂, dem kardialen Index ($r=0.89$, $p<0.001$) und zusätzlich dem Index der Schlagarbeit ($r=0.74$, $p<0.001$) fand¹⁸⁰, beschrieb Meyer einmal mehr den Zusammenhang zwischen dem Leistungsvermögen und der kardialen Auswurfleistung ($r=0.80$, $p<0.001$)²⁰⁴.

Es wurden jedoch auch Arbeiten veröffentlicht, die weitere Ursachen für die eingeschränkte Leistungsfähigkeit anführten. Lejemtel, Sullivan und Mancini beschrieben einen Einfluss der glattwandigen Muskulatur der Gefäße, des gestörten Metabolismus der quergestreiften Muskulatur und der Atmung auf die Leistung der Patienten^{205 206 207}.

Wilson veröffentlichte 1995 zwei Arbeiten^{208 209}, die die bisherigen Ergebnisse in Frage stellten und somit auch nicht mit den von uns gefundenen Ergebnissen übereinstimmen. Wilson fand bei 56% seiner Patienten eine normale, kardiale Förderleistung und vermutete periphere Faktoren als vorrangig ausschlaggebend für die eingeschränkte Leistung. Bei genauerer Betrachtung dieses gegensätzlichen Erklärungsansatzes zeigt sich jedoch die unterschiedliche Festlegung des Normbereichs der kardialen Auswurfleistung als pathologisch beziehungsweise physiologisch. Wilson definierte seine Normwerte der Auswurfleistung anhand verschiedener Quellen, die verschiedene Belastungsprotokolle für ihre Untersuchungen verwendeten und nur wenige Patienten mit einer eingeschränkten Auswurfleistung beinhalteten.

In einer aktuellen Untersuchung, die dem Studiendesign unserer Untersuchung entspricht, finden sich Ergebnisse, die mit unserer Untersuchung übereinstimmen⁹³. So lag beispielsweise bei Patienten von Matsumoto die peakVO₂ in einem Bereich zwischen 11.5 und 26.9 ml/min/kg. Aufgrund der maximalen Sauerstoffaufnahme ergaben sich zwei

Gruppen, wobei der Gruppe A alle Patienten mit einer peakVO_2 gleich 18 ml/min/kg und größer umfasste und der Gruppe B alle Patienten mit einer Sauerstoffaufnahme kleiner als 18 ml/min/kg zugeordnet wurden. In Ruhe konnten keine Unterschiede bezüglich der zentralen Hämodynamik festgestellt werden, jedoch zeigte sich bei maximaler Belastung in Gruppe B ein kleinerer kardialer Index ($6,1 \pm 1,2$ l/min/m² versus $3,9 \pm 1,1$ l/min/m², $p < 0,05$). Ein weiterer Beleg des Zusammenspiels von kardialem Index und Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch ist der Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahmekinetik und dem kardialen Index. Abschließend konnte von Matsumoto festgestellt werden, dass die Sauerstoffaufnahmekinetik eng mit der Kinetik des kardialen Auswurfs verknüpft ist, und Patienten mit einer moderaten bis schweren Herzinsuffizienz eine verzögerte Anstiegssteilheit dieser beiden Parameter bei Belastung aufweisen. Keinen Einfluss hingegen hatte die Sauerstoffextraktion im Gewebe (arteriovenöse O₂-Differenz), was einen peripheren Einfluss auf die Leistungsfähigkeit unwahrscheinlich macht. In der Arbeit von Matsumoto wurden die Daten der Spiroergometrie und des Einschwemmkatheters erstmals zeitgleich gemessen.

Während Szlachcic einen Einfluss der Herzfrequenz auf die Sauerstoffaufnahme und somit auf das Leistungsvermögen nachweisen konnte¹²², konnten wir übereinstimmend mit Metra¹⁸⁰, interessanterweise keinen Einfluss der Herzfrequenz auf die Sauerstoffaufnahme finden. Eine mögliche Erklärung ist die Berechnung des Korrelationskoeffizienten bei Szlachcic nach Spearman, was aufgrund von Ausreißern leicht zu Scheinkorrelationen führt. Auch die von uns statistisch nicht nachweisbaren Zusammenhänge zwischen dem kardialen Index und der Herzfrequenz zeigen die primäre Abhängigkeit der kardialen Förderleistung vom Schlagvolumen. Die Abhängigkeit der peakVO_2 und somit der erbrachten Leistung sowohl vom kardialen Index und der Schlagarbeit des linken Herzens lässt die Schlussfolgerung zu, dass das Schlagvolumen eine entscheidende Rolle spielt, da die Steigerung der kardialen Förderleistung von der Erhöhung des Schlagvolumens abhängig ist. Diese Gegebenheit lässt sich in übereinstimmender Form bei Weber und Kinasewitz nachlesen. Patienten der Weber-Klassifikation B, C und D zeigten eine verminderte Steigerungsmöglichkeit des Schlagvolumens während zunehmender körperlicher Belastung. Insbesondere Patienten, die sich der Gruppe D zuordnen ließen, konnten am Ende der Untersuchung von Weber et al. ihr Schlagvolumen nicht steigern. Hingegen hoben sich die einzelnen Patientengruppen hinsichtlich der Herzfrequenz nicht voneinander ab⁶⁷.

Eine wichtige Rolle hinsichtlich der Herzfrequenz und dem Schlagvolumen spielt die chronotrope Inkompetenz der Patienten. Sie ist durch eine „Downregulation“ der β -Rezeptoren bei einem dauerhaft erhöhten Sympathikustonus bedingt. In Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der maximalen Sauerstoffaufnahme erkannten^{200 210}, fand sich bei genauerer Betrachtung ein deutlich höherer Mittelwert für die Sauerstoffaufnahme und eine deutlich höhere Herzfrequenz bei maximaler Belastung. In unserem Patientenkollektiv konnten wir eine eindeutige, chronotropische Inkompetenz nachweisen, da die prediktive Herzfrequenz nicht annähernd erreicht wurde. Die mittlere Herzfrequenz konnte durchschnittlich nur um 20 Schläge/min gesteigert werden und lag bei maximaler Belastung bei nur 98 Schlägen/min, was in etwa 60% der zu erwartenden Herzfrequenz entspricht (162 Schläge/min). Daraus läßt sich schlussfolgern, dass die kardiale Förderleistung bei Patienten mit einer ausgeprägten chronotropen Inkompetenz primär über das Schlagvolumen reguliert wird.

Sowohl der kardiale Index als auch die linksventrikuläre Schlagarbeit wird über das Schlagvolumen errechnet. Zu beachten ist die verwendete Messmethode des kardialen Index, der unabhängig von der Sauerstoffaufnahme unter Anwendung der Thermodilutionsmethode bestimmt wurde.

Jedoch nicht nur dem kardialen Index sondern auch der Korrelation zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und peakVO_2 ist ein bedeutender Stellenwert zuzuordnen ($\tau_b=0,30$, $p=0,006$), was bisher nur Metra in dieser Form beschrieben hat¹⁸⁰.

Die linksventrikuläre Schlagarbeit nimmt unter den Parametern der Hämodynamik scheinbar eine zentrale Rolle ein. So ist sie zum einen eng mit dem kardialen Index und den Parametern des linken Herzens verknüpft, zum anderen fanden sich auch Zusammenhänge mit den Parametern des rechten Herzens, dem systemischen Blutdruck und den Druckverhältnissen der Lungenstrombahn. Die statistische Auswertung ergab eine positiv korrelierende Beziehung zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit, dem kardialen Index und dem Blutdruck und ein negativ korrelierendes Ergebnis mit dem rechtsatrialen Druck, dem pulmonalarteriellen Druck und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck.

„Last but not least“ ist das Zusammenspiel zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und der maximalen Sauerstoffaufnahme nicht zu vernachlässigen. Bereits in den 80er Jahren wurde der Frage nachgegangen, ob auch der rechte Ventrikel einen Einfluss auf die Leistungskapazität der Patienten mit einer systolischen Dysfunktion hat^{211 212}.

Insbesondere die Auswurffraktion des rechten Ventrikels wurde eingehend untersucht. Pathophysiologisch wurde die Korrelation zwischen der rechtsventrikulären Auswurffraktion (RVEF) und peakVO_2 ($r=0.70$, $p < 0.001$) durch eine Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast erklärt. Die von Baker angestellte Überlegung, dass der rechte Ventrikel eine Rolle in der Leistungsminderung spielt²¹¹, wurde in Untersuchungen von Szlachet durch den Zusammenhang zwischen der rechtsventrikulären Auswurffraktion und peakVO_2 ($r=0,55$) verstärkt¹²². Die Tatsache, dass sich bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz ($\text{peakVO}_2 < 10$ ml/min/kg) ein erhöhter rechtsatrialer Druck, Pulmonalarteriendruck, pulmonalkapillärer Verschlussdruck und ein geringeres Schlagvolumen, ein reduzierte rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Auswurffraktion, sowie ein verminderter kardialer Index fand, lässt auf den leistungsmindernden Einfluss der zentralen Hämodynamik schließen.

Diese Tatsache wurde allerdings in neueren Untersuchungen bereits wieder bezweifelt²¹³. Auch wenn unser Ergebnis statistisch nur schwach ausgeprägt ist, lässt sich eine deutliche Tendenz feststellen, die besagt, dass das rechte Herz das Aktivitätsniveau mitbestimmt. Es fand sich nicht nur ein kausales Zusammenspiel zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und peakVO_2 , sondern auch eine Verknüpfung zwischen dem rechtsatrialen Druck und der rechtsventrikulären Schlagarbeit mit dem kardialen Index. Folglich wird der kardiale Index als Maß für das linksventrikuläre Leistungsvermögen vom rechten Herzen beeinflusst.

Keine bestehenden Zusammenhänge konnten wir zwischen den Drücken des rechten Vorhofs und des Lungengefäßsystems (RAP, PAP, PCWP) und dem Leistungsvermögen der Patienten finden. Typischerweise ist das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz mit einer chronischen Erhöhung des rechtsatrialen, des Pulmonal- und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks assoziiert, was sich bereits in Ruhe dokumentieren lässt. Eine chronische Erhöhung des rechtsatrialen Drucks, des pulmonalarteriellen Drucks und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks wird vom Körper toleriert und schränkt die Sauerstoffaufnahme und damit das Leistungsvermögen nicht ein. Das bestätigt auch die Tatsache, dass eine pathologische Erhöhung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks nicht mit einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks einhergeht⁷⁸.

Im Gegensatz dazu ist die abrupt auftretende, pathologische Erhöhung des Drucks bei einer akuten Herzinsuffizienz die ausschlaggebende Komponente, die im Rahmen des entstehenden Lungenödems in eine lebensbedrohliche Diffusionsstörung mündet.

Letztlich sind als zentrale, leistungslimitierende Faktoren das Leistungsvermögen des linken Ventrikels und - obwohl statistisch nur schwach ausgeprägt - das des rechten Ventrikels anzusehen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der kardiale Index und die linksventrikuläre Schlagarbeit, welche das Leistungspotential des linken Ventrikels repräsentieren, auf allen Belastungsstufen eng miteinander verknüpft sind und über das Leistungsvermögen der Patienten entscheiden. Kardiovaskuläre Erkrankungen lassen einen offensichtlichen Einfluss auf die kardiale Auswurfleistung und deren Steigerung unter Belastung erkennen; jedoch spielen auch Alter, Geschlecht und körperlicher Fitnesszustand eine Rolle. Sowohl der kardiale Index als auch die Schlagarbeit der linken Herzkammer bei Belastung war vom Body-Mass-Index abhängig. Zusätzlich waren diese beiden Parameter bei einer Belastung von 20 Watt vom Alter abhängig. Das Geschlecht spielte keine Rolle. Diese Gegebenheit könnte jedoch auch mit der geringen Anzahl weiblicher Patienten (n=8) in Zusammenhang stehen.

Die Steigerung der Auswurfleistung des linken Ventrikels setzt eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Auswurfvolumens voraus. Während im Alter die maximale Herzfrequenz kleiner wird, verdeutlicht der Body-Mass-Index den Fitnesszustand und damit das Schlagvolumen. Bei trainierten Probanden ist das enddiastolische Volumen, um 10% bis 50% höher und das endsystolische Volumen geringer²¹⁴. Das reduzierte Leistungsvermögen bei der Herzinsuffizienz und die damit verbundene frühzeitige Ermüdung ist somit auf die eingeschränkte kardiale Förderleistung und die daraus resultierende Minderversorgung der peripheren Organsysteme - speziell der arbeitenden Muskulatur - zurückzuführen. Die Unterversorgung der peripheren Gewebe mit Sauerstoff und Substraten führt zu einem vorzeitigen Anlaufen der anaeroben Glykolyse und der damit verbundenen gesteigerten Produktion von Laktat.

Saltin beantwortet die Frage, ob die zentralen Größen der Hämodynamik oder die der peripheren Muskulatur ursächlich für die verminderte maximale Sauerstoffaufnahme sind, anhand der geringfügigen Veränderung der arteriovenösen Differenz (14 auf 15 Vol. %) trotz der erhöhten Perfusion der peripheren Muskulatur unter Belastung¹⁸⁹. Auch Franciosa und Matsumoto zogen eine periphere Ursache aufgrund der konstanten Sauerstoffextraktion in der Peripherie nicht in Erwägung^{78 93}. Dementsprechend blieb der Sauerstoffpartialdruck bei der Untersuchung durch Franciosa (96 +/-15 mmHg) konstant

und der arterielle Sauerstoffgehalt stieg bei Belastung sogar geringfügig von 16 +-2 Vol % auf 17 +-2 Vol % an.

Dennoch wird die Rolle der peripheren Faktoren auch heute noch kontrovers diskutiert. Verschiedene periphere Faktoren, wie die abnorme Struktur und der abnorme Aufbau der quergestreiften Muskulatur^{215 216}, die pathologisch verminderte Vasodilatation peripherer Venen^{217 218} und neurohumorale Veränderungen¹⁹¹ können hier eine Rolle spielen. In einer aktuell erschienenen Veröffentlichung vom Mai 2004 stellen Cohen-Solal und Beauvais einmal mehr die Frage nach den peripheren Faktoren²¹⁹. Florea andererseits kam zu der Überzeugung, dass sowohl die zentralen als auch die peripheren Faktoren ursächlich sind. Demnach sei die zentrale Hämodynamik ausschlaggebend bei Patienten mit einer geringen Symptomatik, wohingegen bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz die peripheren Faktoren die leistungslimitierende Ursache seien²²⁰. Eine endgültige Klärung, ob die peripheren Faktoren eine untergeordnete Rolle beziehungsweise überhaupt eine Rolle spielen, steht noch aus. Unserer Meinung nach, unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes, stehen zum jetzigen Zeitpunkt eindeutig die zentralen Faktoren im Vordergrund.

4.2.2.2 Zusammenhänge zwischen dem Atemäquivalent für CO₂ und der zentralen Hämodynamik bei maximaler Belastung

Die Erhöhung des Atemäquivalents für Kohlendioxid wird in der modernen Kardiologie immer mehr berücksichtigt und gewinnt zunehmend an Bedeutung, da sie sich unter anderem bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz als Ausdruck einer eingeschränkten Atemeffizienz darstellt und sich in ihrem Schweregrad das Ausmaß der Herzinsuffizienz widerspiegelt.

Die Beziehung zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent ist hinlänglich bekannt. Unter Belastung findet sich bei Patienten mit einer eingeschränkten systolischen Ventrikelfunktion eine eingeschränkte Sauerstoffaufnahme und ein erhöhtes Atemäquivalent für CO₂. Bedingt wird die pathologische Erhöhung von V_E/V_{CO_2} durch ein Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion und einer Erhöhung des Totraums bei körperlicher Aktivität. Frühere Untersuchungen beschrieben den negativen, linearen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern²²¹. In unseren Untersuchungen fand sich, übereinstimmend mit den bisher veröffentlichten Ergebnissen, eine negative Korrelation zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid. Der Korrelationskoeffizient nach Kendall Tau ergab $\tau_b = -0,32$. Eine verminderte Sauerstoff-

aufnahme lässt somit auf ein erhöhtes Atemäquivalent für Kohlendioxid schließen. Das wiederum wirft die Frage auf, welchen Einfluss V_E/V_{CO_2} und somit die Atemeffizienz auf das Leistungsvermögen hat. Insbesondere sind die von uns gefundenen Zusammenhänge zwischen dem Atemäquivalent und dem kardialen Index, sowie der linksventrikulären Schlagarbeit zu berücksichtigen. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant, jedoch nur schwach ausgeprägt ($\tau_b=-0,24$; $p=0,037$, $\tau_b=-0,25$; $p=0,033$). Auf Grund der Korrelation zwischen dem kardialen Index und dem Atemäquivalent für CO_2 war sich Metra vom Einfluss der Atemeffizienz auf das Leistungsvermögen gewiss²²². Clark hingegen kam 2002 zu der Überzeugung, dass die Atemkapazität bezüglich dieser Frage keine entscheidende Rolle spielt. Obwohl er ein vermindertes Atemminutenvolumen bei Patienten mit systolischer Ventrikeldysfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden am Ende der Belastung nachweisen konnte, existierten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezogen auf die maximale willkürliche Ventilation (60.0 (+- 19.0)% versus 65.7 (+-12.4)%)²²¹.

Auch sind bei der Leistungsminderung durch respiratorische Faktoren, eine Hypoxie und eine durch zentrale Faktoren stimulierte Hyperventilation mit konsekutiver Alkalose zu erwarten⁷⁸. Die von Clark und Metra beschriebenen Ergebnisse und die von uns und anderen beschriebenen Daten, die der kardialen Auswurfleistung eine bedeutende Rolle zuschreiben, lassen den Schluss zu, dass die pathologische Erhöhung des Atemäquivalents für Kohlendioxid nur eine untergeordnete Rolle spielt und vermutlich nur die Folge der verminderten kardialen Auswurfleistung und nicht die Ursache des eingeschränkten Leistungsvermögens ist.

Der grundlegende Zusammenhang zwischen der Atemeffizienz, V_E/V_{CO_2} , und der Sauerstoffaufnahme lässt sich auch anhand der Ergebnisse nachvollziehen. Demnach fanden sich bei Belastungsabbruch dieselben allerdings negativ korrelierenden Zusammenhänge einerseits zwischen den Parametern V_E/V_{CO_2} und der zentralen Hämodynamik und andererseits zwischen der Sauerstoffaufnahme und der zentralen Hämodynamik.

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Untersuchung, die im Unterschied zu bisherigen Untersuchungen durch die zeitgleiche Erhebung der Daten eine direkte Zuordnung der Daten des Einschwemmkatheters und der Spiroergometrie erlaubt, die zentrale Rolle der kardialen Förderleistung bezugnehmend auf das Leistungsvermögen unterstreichen und die untergeordnete Rolle der Atemeffizienz - unter Einbeziehung des aktuellen Wissenstandes - darlegen.

Auch konnten wir anhand unserer Ergebnisse den Stellenwert der Katheteruntersuchung verdeutlichen, da die Daten der zentralen Hämodynamik nicht durch die Ergebnisse der Spiroergometrie ersetzt werden können.

Unglücklicherweise fanden sich nur Zusammenhänge bei maximaler körperlicher Belastung der Patienten, was immer ein gewisses Risiko mit sich bringt. Die maximale Belastung von Patienten mit kardialen Leiden ist nach wie vor ein viel diskutiertes Thema, da submaximale Belastungen, beispielsweise an der anaeroben Schwelle, weder vom Patienten noch vom Untersucher beeinflusst werden können und mit einem geringeren Risiko an Komplikationen behaftet sind. Unsere Untersuchung liefert jedoch keine Argumente dafür, dass Untersuchungen bei submaximaler konstanter Belastung einen Vorteil gegenüber der stufenweisen Belastungsuntersuchung aufweisen.

4.2.2.3 Zusammenhänge zwischen der Sauerstoffaufnahme und der zentralen Hämodynamik in Ruhe und bei submaximaler Belastung

Lässt sich die das Leistungsmaximum anhand der zentralen Hämodynamik in Ruhe und bei submaximaler Belastung abschätzen?

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob es eine Möglichkeit gibt, anhand der hämodynamischen Daten in Ruhe und bei submaximaler Belastung, das Leistungsvermögen der Patienten abzuschätzen. Der Grund hierfür war, das Risiko bei Untersuchungen von Patienten mit einer systolischen Dysfunktion möglichst klein zu halten. Die maximale Belastung herzinsuffizienter Patienten und die damit einhergehende Provokation kardialer Reserven bringt immer Risiken mit sich.

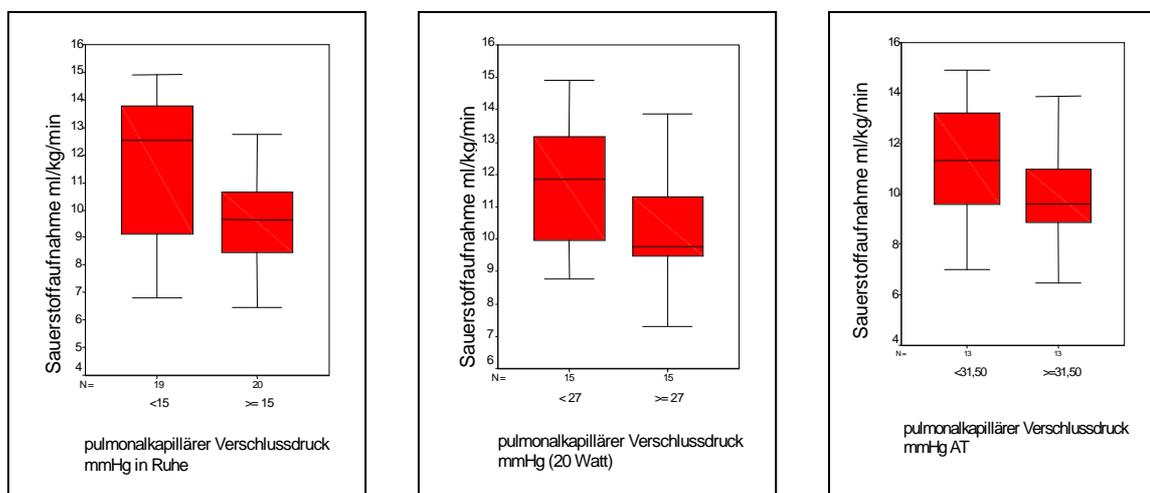
Ein weiteres Problem stellt die subjektive Beurteilung der Abbruchkriterien durch den Untersucher dar. Somit entsteht ein Konflikt zwischen dem Wunsch nach aussagekräftigen Ergebnissen und der kritischen Beurteilung der Belastbarkeit des Patienten.

Die meisten Untersuchungen, die sich mit dem prediktiven Potential hämodynamischer Parameter beschäftigten, beschränkten sich auf die Untersuchung der Zusammenhänge in Ruhe und lassen somit die körperliche Belastung auf submaximalen Belastungsstufen außer Acht. In unserer Studie fanden sich zwei Parameter in Ruhe, die scheinbar einen Einfluss auf die maximale Leistungsfähigkeit haben. Es existieren für den Pulmonalarteriendruck und die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch ein Korrelationskoeffizient $\tau_b = -0,23$ und ein p-Wert von 0,04, sowie für den pulmonalkapillären Verschlussdruck und die maximale Sauerstoffaufnahme bei

Belastungsabbruch ein Korrelationskoeffizient $\tau_b = -0,26$ und $p = 0,02$ als richtungweisende Ergebnisse. Nach der Einteilung der Probanden anhand des Medians des pulmonalarteriellen Drucks und pulmonalkapillären Verschlussdrucks in zwei Gruppen zeigte sich, dass bei Patienten mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck kleiner als 15 mmHg (Gruppe 1), was annähernd einem physiologischen Wert entspricht, die mittlere Sauerstoffaufnahme deutlich höher lag. Im Gegensatz dazu stand die Gruppe an Patienten, deren Messung einen pulmonalkapillären Verschlussdruck von 15 mmHg und mehr (Gruppe 2) ergab und somit in Ruhe einen pathologisch erhöhten Wert aufwies (12,5 versus 9,5 ml/min/kg). Es erreichte nur einer der Patienten aus Gruppe 2 den Mittelwert der Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch der Gruppe 1.

Im Vergleich dazu war der Unterschied des Mittelwerts der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch der beiden Gruppen bezogen auf den Pulmonalarteriendruck nur moderat (11,5 versus 10 ml/min/kg).

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck als Parameter erwies sich auch bei 20 Watt und an der anaeroben Schwelle als statistisch signifikanter Parameter zur Abschätzung des individuellen Leistungsvermögens. Der Korrelationskoeffizient stieg von $-0,26$ (p -Wert 0,02) in Ruhe auf $-0,30$ (p -Wert 0,021) bei 20 Watt und letztendlich auf $-0,38$ (p -Wert 0,007) an der anaeroben Schwelle an. Es konnte somit auf allen Stufen der submaximalen Belastung ein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe des pulmonalkapillären Verschlussdrucks und der peakVO_2 nachgewiesen werden. Es läßt in jedem Fall beweisen, dass ein verhältnismäßig hoher pulmonalkapillärer Verschlussdruck in Ruhe, bei 20 Watt und an der anaeroben Schwelle auf ein eingeschränktes Leistungsmaximum hinweist.



Auch bei einer Belastung von 20 Watt und an der anaeroben Schwelle läßt sich mittels Einteilung Patienten in zwei Untergruppen schön belegen, dass der Mittelwert der

Sauerstoffaufnahme am Ende der Untersuchung in der jeweiligen Gruppe 1 deutlich oberhalb des Mittelwertes von Gruppe 2 lag (siehe Boxplots Seite 102). Bei 20 Watt und an der anaeroben Schwelle lagen 75% der Probanden aus Gruppe 1 mit ihrer Sauerstoffaufnahme über dem Mittelwert von Gruppe 2. Es lässt sich auch erkennen, dass der Mittelwert von Probanden der Gruppe 1 im Lauf der Belastung von circa 12,5 ml/min/kg auf etwa 11 ml/min/kg fiel, wohingegen der Mittelwert der Gruppe 2 in etwa gleich blieb oder sogar geringfügig stieg.

Als Konsequenz und unter Berücksichtigung des nicht existierenden Zusammenhangs zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdrucks bei maximaler Leistung und dem peakVO₂ kann man festhalten, dass je intensiver die körperliche Belastung ist, desto deutlicher sind pulmonalkapillärer Verschlussdruck und peakVO₂ miteinander verknüpft, aber desto schwieriger gestaltet sich aufgrund der Annäherung der beiden Mittelwerte die leistungsorientierte Einstufung.

Die im Alltag dauerhaft erhöhten Druckverhältnisse in Ruhe und bei submaximaler Tätigkeit verursachen letztendlich die Leistungsminderung, obwohl sich kein synchron gemessener Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Verschlussdruck des pulmonalen Kapillarbetts in Ruhe, bei submaximaler Belastung und maximaler Belastung fand. Es liegt also die Vermutung nahe, dass Patienten, die bereits in Ruhe und bei submaximaler Belastung einen erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck aufweisen, eine deutlich verringerte Sauerstoffaufnahme haben. Die ursächlichen, pathophysiologischen Mechanismen für die Einschränkung der Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung sind Umbauprozesse der Lungenstruktur durch chronisch erhöhte Drücke und Flüssigkeitseinlagerungen im interstitiellen Gewebe und ein damit erschwerter Gasaustausch^{223 224}. Auch ist eine verzögerte diastolische Füllung der Ventrikel mit den erhöhten Druckverhältnissen verknüpfte²⁰³. Diese pathophysiologischen Veränderungen können von Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz zwar besser toleriert werden, führen in der Summe jedoch zu einer Einschränkung der Leistungskapazität. Demnach können Patienten mit normalen und geringfügig erhöhten Druckverhältnissen in Ruhe die vorübergehende Erhöhung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks im Verlaufe der Belastungsuntersuchung tolerieren, ohne dass die Sauerstoffaufnahme davon beeinflusst wird.

Ein weiterer Hinweis für die Vermutung, dass die bereits in Ruhe pathologisch veränderten Druckverhältnisse der Lungengefäße eine ausschlaggebende Rolle spielen, lässt sich auch

am jeweiligen Median ablesen, anhand derer die Einteilung des Patientenkollektivs in Untergruppen erfolgte, da sie annähernd physiologischen Werten entsprechen.

Auch ist die Korrelation zwischen dem Pulmonalarteriendruck und der maximalen Leistungsfähigkeit richtungweisend. Es fand sich auch hier ein Zusammenhang mit steigenden Korrelationskoeffizienten. Während der Korrelationskoeffizient nach Kendall Tau τ_b in Ruhe noch bei -0,23 (p-Wert 0,04) lag, betrug der Koeffizient an der anaeroben Schwelle $\tau_b=-0,31$ (p-Wert 0,030). Auch die nichtsignifikanten Zusammenhänge zwischen peakVO_2 und dem Pulmonalarteriendruck bei 20 Watt, sowie zwischen peakVO_2 und dem rechtsatrialen Druck können in diesem Zusammenhang interpretiert werden.

Schlussendlich ist der Einfluss der Druckverhältnisse im Gefäßbett der Lunge auf das maximale Leistungsvermögen und damit auf die individuelle Sauerstoffaufnahme festzuhalten. Von Bedeutung sind jedoch speziell die in Ruhe und bei submaximaler Leistung pathologisch erhöhten Werte. Als prädiktiver Parameter hat nach statistischen Kriterien der pulmonalkapilläre Verschlussdruck die größte Aussagekraft.

Über die Bedeutung der hämodynamischen Parameter in Ruhe zur Abschätzung der peakVO_2 herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Allerdings wird trotz der Vielzahl der Parameter immer wieder die Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe und peakVO_2 beschrieben^{76 210 212}. Passend zu unseren Ergebnissen ergab sich bei Franciosa ein Korrelationskoeffizient $r=-0,54$ und bei Szlachich¹²² ein Korrelationskoeffizient $r=-0,69$. Weitere Korrelationen wurden von Franciosa²¹² und Metra¹⁸⁰ zwischen peakVO_2 und dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck, sowie dem pulmonalen Widerstand beschrieben, die sich in diesen Kontext einordnen lassen. Die Untersuchungen der letzten Jahre zeigten deutliche Gemeinsamkeiten mit unserer Arbeit. Zusätzlich wurden jedoch von Faggiano²²³ et al. und Nanas²²⁵ et al. respiratorische Parameter berücksichtigt und untersucht. Diese Arbeiten weisen Korrelationen zwischen der Diffusionskapazität der alveolaren Membran ($r=0,42$, $p<0,001$)²²³, dem intrapulmonalen Druck während der Expiration ($r=0,47$, $p<0,001$)²²³, der Inspirationskapazität ($r=0,71$, $p<0,0001$)²²⁵ in Ruhe und peakVO_2 auf. Entsprechend zu unseren Ergebnissen formulierte Nanas et al. die folgende Formel zur Berechnung der peakVO_2 :

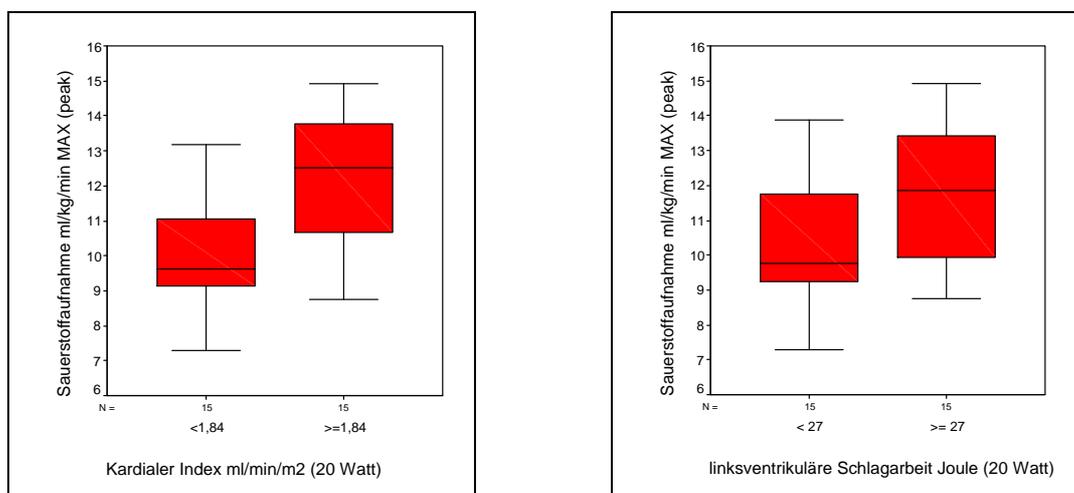
$$\text{peakVO}_2=0,41 + 0,44 \text{ IC} - 0,012 \text{ PCWP} \pm 0,23 \text{ (SE)}$$

Auch Nanas ist der Überzeugung, dass der pulmonalkapilläre Verschlussdruck ein geeigneter hämodynamischer Parameter ist, um die maximale Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten abzuschätzen ($r=-0,43$, $p<0,002$)²²⁵. Übereinstimmende Ergebnisse beschrieb Agostoni, der einen Korrelationskoeffizient von $r=-0,53$ errechnete²²⁶.

Die Zusammenhänge zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck, der Inspirationskapazität und Diffusionskapazität in Ruhe und der peakVO_2 wurde auf die subklinisch bestehenden Flüssigkeitseinlagerungen in den Alveolen und dem Interstitium zurückgeführt²²⁷. Andere Studien zeigten bereits eine negative Korrelation zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck, der forcierten Vitalkapazität und der Totalkapazität der Lunge²²⁸. Der ursächliche pathophysiologische Mechanismus spiegelt sich folglich in einer Erhöhung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks wieder und führt zu einer Verminderung der Compliance der Lunge und somit zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung. Weitere Ursachen, die eine Reduktion der Totalkapazität der Lunge nach sich ziehen, sind die Kardiomegalie, Pleuraergüsse, eine Erhöhung des zentralen Blutvolumens und eine sich ausbildende Fibrose des Lungenparenchyms.

Der kardiale Index und die Schlagarbeit des linken Ventrikels sind weitere Faktoren, die die maximale Leistung der Patienten beeinflussen. Hier ergaben sich positiv korrelierende Ergebnisse zwischen dem kardialen Index, der linksventrikulären Schlagarbeit und der peakVO_2 bei 20 Watt und an der anaeroben Schwelle. Diese Tatsache ist konform mit den Ergebnissen des ersten Teils unserer Untersuchung. Wie wir feststellen konnten, gibt es keinen direkten Zusammenhang zwischen den Parametern des kardialen Index, der linksventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme in Ruhe und bei submaximaler Belastung, was sich durch eine adäquate Anpassung des Herzens an die äußeren Gegebenheiten erklären lässt. Erst während der Belastung werden die fehlenden kardialen Reserven aufgedeckt. Dessen ungeachtet können der kardiale Index und die linksventrikuläre Schlagarbeit bei submaximaler Belastung zur Abschätzung der kardialen Reserven herangezogen werden. Der Korrelationskoeffizient τ_b lag bei 20 Watt bei 0,27 (p-Wert 0,037) und an der anaeroben Schwelle bei 0,28 (p-Wert 0,043) für den kardialen Index und peakVO_2 . Für die linksventrikuläre Schlagarbeit entsprach $\tau_b=0,38$ und der p-Wert 0,003 bei 20 Watt und an der anaeroben Schwelle $\tau_b=0,30$ und $p=0,034$. Der Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung wird durch diese Korrelation unterstrichen. Ein eingeschränkter kardialer Index und eine eingeschränkte linksventrikuläre Schlagarbeit bei submaximaler Belastung sind somit Indikatoren für eine unzureichende Anpassung der Förderleistung des

Herzens und somit Indikatoren für eine zu erwartende Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.



Übereinstimmende Resultate lassen sich bei Agostoni und Faggiano nachlesen, die zwischen dem kardialen Index und peakVO₂ einen Zusammenhang beschrieben ($r=0,49$ und $r=0,21$, $p<0,05$). Interessant ist die Beobachtung von Agostoni, der erst nach einer Minute - und somit nicht in Ruhe - einen Zusammenhang feststellen konnte. Das deckt sich mit unserer Feststellung, dass nur bei submaximaler Belastung der kardiale Index zur Beurteilung des Leistungsvermögens herangezogen werden darf. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung der Fehlerhaftigkeit des Korrelationskoeffizienten nach Spearman ist die schwach ausgeprägte Korrelation zwischen dem kardialen Index in Ruhe und peakVO₂ bei Faggiano kritisch zu hinterfragen^{223 226}.

Der Einfluss der Herzfrequenz bei 20 Watt auf die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastungsende ($\tau_b=-0,30$, $p=0,022$) zeigt, dass Patienten, die beim Übergang aus der Ruhe in eine submaximale Belastung mit einer unökonomischen Steigerung der Herzfrequenz versuchen, das Herzzeitvolumen zu erhöhen, bei der Steigerung der Belastung keine Möglichkeit mehr haben, das Herzzeitvolumen zu vergrößern. Da, wie wir bereits beschrieben haben, die Herzfrequenz eine untergeordnete Rolle bei der Erhöhung der kardialen Förderleistung bei maximaler Belastung spielt - es existiert kein Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz bei maximaler Belastung und peakVO₂ - sondern das Schlagvolumen an der Leistungsgrenze ausschlaggebend ist, ist die Kompensation der systolischen Dysfunktion über eine Erhöhung der Herzfrequenz vermutlich nur bis zu einem bestimmten Punkt gewährleistet, der noch vor der anaeroben Schwelle erreicht wird. Zu Beginn einer Belastung steht die Erhöhung des kardialen Index durch die Herzfrequenz

im Vordergrund, dagegen tritt im Verlauf der Untersuchung immer mehr das Schlagvolumen in den Vordergrund.

Auch mit dem Spiroergometer lässt sich das Leistungsvermögen abschätzen, da das Atemäquivalent für CO₂ bei 20 Watt mit der peakVO₂ verknüpft ist ($\tau_b = -0,39$, $p = 0,002$). Es ist somit möglich bei ungünstigen Rahmenbedingungen der Belastungsuntersuchung, zur groben Beurteilung auf Belastungsuntersuchungen mit steigender Intensität zu verzichten, da sich bei submaximaler Belastung (20 Watt) die theoretisch erreichte Sauerstoffaufnahme bei Belastungsabbruch vorhersagen lässt.

Das Atemäquivalent für Kohlendioxid hat sich in den letzten Jahren als gleichwertiger prognostischer Indikator neben der peakVO₂ etabliert. Auch hier war es unser Bestreben, eine Möglichkeit zu finden, die eine Vorhersage des Atemäquivalents bei submaximaler Belastung zulässt.

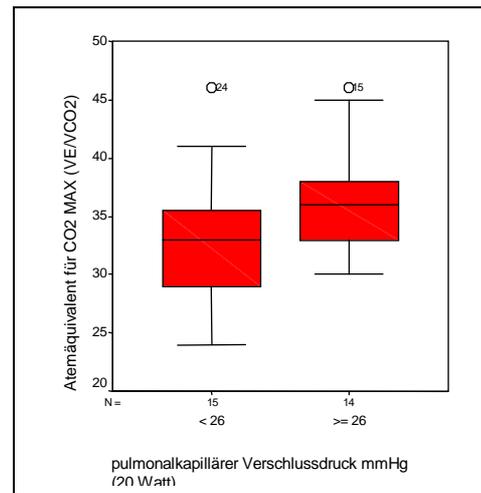
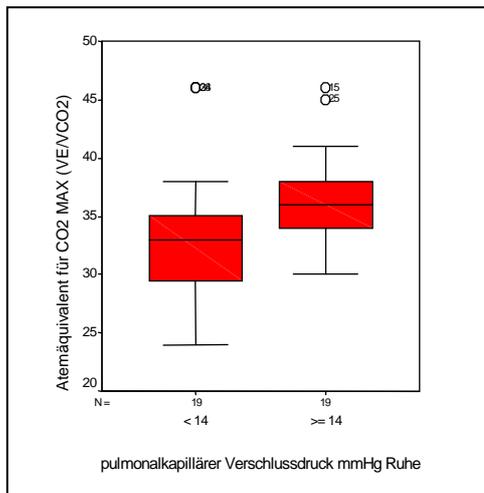
Da peakVO₂ und peakV_E/VCO₂ zwei voneinander abhängige Parameter darstellen, überrascht es nicht, dass sich nahezu dieselben Korrelationen zwischen dem Atemäquivalent und der zentralen Hämodynamik, jedoch mit gegensätzlichem Vorzeichen, zeigen. Demgemäß ist bei Patienten mit einem erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe ein hohes Atemäquivalent für CO₂ am Ende der Untersuchung zu erwarten ($\tau_b = 0,27$, $p = 0,017$). Bei 20 Watt sind es der rechtsatriale Druck ($\tau_b = 0,27$, $p = 0,037$), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck ($\tau_b = 0,35$, $p = 0,008$) und die linksventrikuläre Schlagarbeit ($\tau_b = -0,27$, $p = 0,038$), die Aufschluss über die Atemeffizienz bei Belastungsabbruch geben.

Einmal mehr ist der pulmonalkapilläre Verschlussdruck bei submaximaler Belastung der aussagekräftigste Parameter. Somit kann das Atemäquivalent für Kohlendioxid beim Belastungsabbruch abgeschätzt werden und eine indirekt Prognose gegeben werden.

So liegen Patienten mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck kleiner als 14 mmHg - was einem annähernd physiologischen Druck entspricht - überwiegend zwischen 30 und 35, während Patienten mit einem pulmonalkapillären Verschlussdruck größer gleich 14 mmHg größtenteils einen Wert des Atemäquivalents für Kohlendioxid zwischen 35 und 40 aufweisen.

Als Ursache kommt auch hier folgerichtig der gesteigerte Druck im Gefäßbett der Lunge als Ursache in Betracht, was auch der nahezu signifikante Zusammenhang zwischen dem Pulmonalarteriendruck bei 20 Watt und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei

maximaler Belastung zum Ausdruck bringt. Es muss folglich mehr Luft ventiliert werden, um einen Liter Kohlendioxid abzugeben.



4.3 Schlussfolgerung und Implikationen

Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass die Spiroergometrie nicht die Untersuchung des Rechtsherzeinschwemmkatheters und die dabei gewonnen Daten und Einblicke in das zentrale „Geschehen“ des Herzen ersetzen kann. Auch in der Zukunft wird der Kardiologe zur Beurteilung und prognostischen Einstufung einer Herzinsuffizienz auf die Daten des Swan-Ganz-Katheters angewiesen sein. In der Literatur lassen sich eine Vielzahl von Arbeiten finden, die den Einsatz des Einschwemmkatheters zur Erstellung einer Prognose bei Herzinsuffizienz proklamieren^{26 52 62 98 99 100 101 102 103 104 106}.

Das Leistungsvermögen von Patienten mit einer systolischen Ventrikelfunktionsstörung ist primär vom kardialen Index und der linksventrikulären Schlagarbeit und somit von der kardialen Auswurfleistung abhängig. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei der kardiale Index und die geleistete Schlagarbeit des linken Ventrikels. Die therapeutischen Ansätze sollten sich somit auf die Förderleistung des Herzens konzentrieren, da die peripheren Faktoren vermutlich nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Im Gegensatz zu den heute üblichen Belastungsuntersuchungen mit ansteigender Intensität konnten wir eine Vielzahl von Hinweisen auf eine Leistungsintoleranz der Patienten bereits in Ruhe und auf submaximalen Belastungsstufen finden. Dementsprechend kann man sowohl die peakVO₂, und somit das Leistungsvermögen der Patienten, als auch das Atemäquivalent für CO₂ in Ruhe und bei submaximaler Belastung (20 Watt, anaerobe Schwelle) abschätzen.

Speziell für den pulmonalkapillären Verschlussdruck konnten signifikante Ergebnisse in Ruhe, bei 20 Watt und an der anaeroben Schwelle darlegt werden. Es sollte somit in Zukunft möglich sein, eine orientierende Beurteilung der Leistungskapazität der Patienten bei submaximalen Belastungen vorzunehmen. Dies ist insbesondere bei Patienten mit einer instabilen kardialen Situation und bei Patienten, die vor Erreichen der maximalen Leistungsfähigkeit die Untersuchung vorzeitig abbrechen müssen, von Vorteil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Untersuchung unter leichter körperlicher Belastung mehr verwertbare Daten liefern als Untersuchungen in Ruhe.

Zusammenfassung

5.1. Assessment of gas exchange parameters and its correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic heart failure

Zeitschrift für Kardiologie 94: Suppl 1 (2005)

Background: Exercise testing in combination with assessment of gas exchange parameters and central hemodynamics has reached an important role in evaluating the exercise tolerance and the prognosis of patients with chronic heart failure (CHF). The present study was designed to examine gas exchange parameters and its response to exercise as well as its relation to central hemodynamics. Could noninvasive spirometry replace invasive Swan right-heart catheterization?

Methods: Oxygen consumption (VO_2), ventilation/carbon dioxide production ratio (VE/VCO_2) and hemodynamic parameters (cardiac index (CI), right atrial pressure (RAP), pulmonary pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), left ventricular stroke work (LW) and right ventricular stroke work (RW)) were synchronously assessed at rest, submaximal exercise, peak exercise and anaerobic threshold. The study population consisted of 45 patients with chronic heart failure (NYHA II-IV) who performed a symptom-limited incremental exercise test on a cycle ergometer.

Results: Maximal oxygen consumption was significantly correlated to peak exercise CI ($\text{tb}=0.33$, $\text{P}=.003$), LW ($\text{tb}=0.30$, $\text{P}=.006$) and RW ($\text{tb}=0.23$, $\text{P}=.04$). Corresponding to these results a linear correlation with VE/VCO_2 , though weakly, was found at maximal workload for CI ($\text{tb}=-0.24$, $\text{P}=.037$), LW ($\text{tb}=-0.25$, $\text{P}=.33$) and RW ($\text{tb}=-0.23$, $\text{P}=.05$). VO_2 was correlated to VE/VCO_2 ($\text{tb}=0.33$) at peak exercise. However pulmonary hemodynamic parameters (RAP, PAP, PCWP) were neither related to VO_2 nor to VE/VCO_2 at rest, submaximal exercise, peak exercise and anaerobic threshold.

Conclusions: Although gas exchange parameters correlate with CI, LW and RW at peak exercise, spirometry cannot predict any pulmonary hemodynamic parameters. These findings suggest that spirometry and Swan right-heart catheter should be regarded as two independent diagnostic techniques in the assessment of chronic heart failure.

5.2. Peak oxygen consumption as parameter of exercise intolerance and its correlation with central hemodynamic at rest, submaximal and maximal exercise performance in patients with chronic heart failure

Background: Limitation of exercise capacity is one of the cardinal manifestations of chronic heart failure (CHF). The symptoms of CHF are predominantly breathlessness and fatigue during exercise. However, the origin of these symptoms is still unknown. The aim of this study therefore was to investigate the relation between central hemodynamics and exercise intolerance with cardiopulmonary exercise testing. Which parameters of the central hemodynamic play an important role in limiting exercise capacity and which could predict exercise intolerance in patients with CHF?

Methods: Oxygen consumption (VO_2), the ventilation/carbon dioxide production ratio ($\text{peakVE}/\text{VCO}_2$) and hemodynamics (cardiac index (CI), right atrial pressure (RAP), pulmonary pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), left ventricular stroke work (LW) and right ventricular stroke work (RW)) were monitored using expiratory gas monitoring and a Swan right-heart catheterization at rest, submaximal workload and peak exercise. The study population consisted of 45 patients with chronic heart failure (NYHA II-IV) who performed a maximal exercise testing on a cycle ergometer.

Results: Peak VO_2 was significantly related to pulmonary hemodynamic parameters (PAP, PCWP) at rest ($\text{tb}=-0.23$, $\text{P}=.04$; $\text{tb}=-0.26$, $\text{P}=.02$) and PCWP at submaximal workload ($\text{tb}=-0.30$, $\text{P}=.02$). Among the parameters representing the cardiac output, it was positively related to cardiac index ($\text{tb}=0.27$, $\text{P}=.04$) and left ventricular stroke work ($\text{tb}=0.38$, $\text{P}=.003$) at submaximal exercise. At maximal exercise peak VO_2 was positively related to the cardiac index ($\text{tb}=0.33$, $\text{P}=.003$), the left ($\text{tb}=0.30$, $\text{P}=.006$) and the right ventricular stroke work ($\text{tb}=0.23$, $\text{P}=.04$).

In correspondence to these results a linear correlation with VE/VCO_2 was, though weakly, found at maximal workload for CI ($\text{tb}=-0.24$, $\text{P}=.037$), LW ($\text{tb}=-0.25$, $\text{P}=.33$) and RW ($\text{tb}=-0.23$, $\text{P}=.05$). VO_2 was correlated to VE/VCO_2 ($\text{tb}=-0.32$) at peak exercise.

Conclusions: Eventhough the pathophysiology of exercise intolerance and the role of peripheral factors in patients with chronic heart failure (CHF) is not fully understood, it appears that the cardiac output response (CI, LW) is the main central hemodynamic determinant of exercise capacity rather than the pulmonary abnormalities. Furthermore these findings suggest that raised pulmonary hemodynamic parameters like PAP and PCWP at rest and the parameters representing the cardiac output (CI, LW) at submaximal workload could be predictive for an exercise intolerance in patients with CHF.

Abkürzungsverzeichnis

Koronare Herzkrankheit (KHK)
Kardiomyopathie (CMP)
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
Antidiuretisches Hormon (ADH)
Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
New York Heart Association (NYHA)
Herzminutenvolumen (HMV)
Pulmonalarteriellen Druck (PAP)
Pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP)
Rechts atrialer Druck (RAP)
Kardialer Index, Herzindex (CI)
Maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO ₂)
Kohlendioxid (CO ₂)
Sauerstoffaufnahme (VO ₂)
Arteriovenöse Differenz (AVDO ₂)
Atemäquivalent für Kohlendioxid (V _E /VCO ₂)
Sauerstoffs (O ₂)
Ventilation (V _E)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF)
Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE)
Herzzeitvolumen (HZV).
Metabolische Einheit (MET)
Atriales natriuretisches Peptid (ANP)
Brain natriuretisches Peptid (BNP)
Elektrokardiogramm (EKG)
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)
Linksatrialer Druck (LAP)
Rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Schlagarbeit (RW, LW)
Hämoglobinwert (Hb)
Sauerstoffsättigung (SO ₂)
Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS)
Atemzug (VT)
Atemminutenvolumen (V _E)
Atemfrequenz (AF)
Kohlendioxidabgabe (VCO ₂)
Respiratorischer Quotient (RQ)
Endexpiratorischer O ₂ -Partialdruck (P _{ET} O ₂)
Chronische Herzinsuffizienz (CHI)
Systolischer Blutdruck (RR _{sys})
Diastolischer Blutdruck in mmHg (RR _{dia})
Mittlerer Blutdruck (RR _m)
Bei maximaler individueller Belastung (Peak)
Body-Mass-Index (BMI)

Abkürzungen in der Reihenfolge der Erscheinung im Text

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	8
Schweregrade der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association	8
Tabelle 2	10
Normalwerte und pathologische hämodynamische Befunde bei	
Rechtsherzeinschwemmkatheteruntersuchung in Ruhe und bei Belastung auf dem	
Fahrradergometer in liegender Position	10
Normwerte in Ruhe und Belastung im Liegen	11
Abbildung 1	13
Interaktion von Skelettmuskulatur, Herz-Kreislauf-System, Blut und Lunge bei Belastung	13
Tabelle 3	14
Sauerstoffaufnahme in ml/kg/min in Ruhe und bei maximaler Belastung bei Normalpersonen	14
Tabelle 4	15
Weber Klassifikation	15
Abbildung 2	25
Druckkurvenverläufe am gesunden Herzen	25
Tabelle 5	27
Patientenkollektiv	27
Abbildung 3	27
Altersverteilung	27
Abbildung 4	29
Aufbau eines Einschwemmkatheters	29
Abbildung 5	31
Thermodilution	31
Abbildung 6	33
Spiroergometrie	33
Abbildung 7	34
Graphische Bestimmung der AT durch die V-Slope-Methode	34
Abbildung 8	35
Graphische Bestimmung der AT über den RQ und $P_{ET}O_2$	35
Abbildung 9	35
Zu flacher Kurvenverlauf bei der graphischen Bestimmung der AT über den RQ und $P_{ET} O_2$	35
Tabelle 6	37
Bestimmung der anaeroben Schwelle; aufgliedert nach den einzelnen Bestimmungskriterien	37
Abbildung 10	37
Zu flacher Kurvenverlauf bei der graphischen Bestimmung der AT durch die V-Slope-Methode	37
Tabelle 7	42
Deskriptive Statistik	42
Tabelle 8	45

Korrelationen der hämodynamischen Parameter in Ruhe (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	45
Tabelle 9	45
Korrelationen der hämodynamischen Parameter bei 20 Watt (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	45
Tabelle 10	46
Korrelationen der hämodynamischen Parameter bei maximaler Belastung (peak) (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	46
Tabelle 11	46
Korrelationen der hämodynamischen Parameter an der anaeroben Schwelle (AT= anaerobic threshold) (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	46
Abbildung 11-14	47
Zusammenhänge zwischen dem Herzminutenvolumen und dem kardialen Index in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)	47
Abbildung 15-18	48
Zusammenhänge zwischen dem systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)	48
Abbildung 19-22	49
Zusammenhänge zwischen dem rechtsatrialen Druck, dem Pulmonalarteriendruck und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)	49
Abbildung 23-26	50
Zusammenhänge zwischen dem kardialen Index, der linksventrikulären Schlagarbeit und dem mittleren Blutdruck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)	50
Abbildung 27-30	51
Zusammenhänge zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und den kardiopulmonalen Drücken in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)	51
Abbildung 31-34	52
Zusammenhänge zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit, dem kardialen Index, dem rechtsatrialen Druck und dem pulmonalarteriellen Druck in Ruhe, bei 20 Watt, bei maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (Streudiagramm)	52
Tabelle 12	53
Übersicht der Korrelationen zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid in Ruhe, bei 20 Watt und maximaler Belastung (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	53
Abbildung 35	54
Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei maximaler Belastung (Streudiagramm)	54
Tabelle 13	55
Übersicht der Korrelationen zwischen Parametern der zentralen Hämodynamik und der Sauerstoffaufnahme (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	55
Abbildung 36	56
Zusammenhang zwischen dem kardialen Index und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (Streudiagramm)	56

Abbildung 37	57
Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (Streudiagramm)	57
Abbildung 38	58
Zusammenhang zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (Streudiagramm)	58
Tabelle 14	59
Übersicht der Korrelationen zwischen hämodynamischen Parametern und dem Atemäquivalent für Kohlendioxid (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	59
Abbildung 39	59
Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck und dem Atemäquivalent für CO₂ bei 20 Watt (Streudiagramm)	59
Abbildung 40	60
Zusammenhang zwischen dem kardialen Index und dem Atemäquivalent für CO₂ bei maximaler Belastung (Streudiagramm)	60
Abbildung 41	61
Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit und dem Atemäquivalent für CO₂ bei maximaler Belastung (Streudiagramm)	61
Abbildung 42	61
Zusammenhang zwischen der rechtsventrikulären Schlagarbeit und dem Atemäquivalent für CO₂ bei maximaler Belastung (Streudiagramm)	61
Tabelle 15	62
Altersverteilung	62
Abbildung 43 und 44	63
Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, dem Geschlecht und Alter der Patienten (Boxplots)	63
Tabelle 16	63
Übersicht der Korrelationen zwischen Parametern nachgewiesener Zusammenhänge und Kovariablen (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	63
Schaubild 45-47	64
Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, dem Geschlecht, dem Alter und dem kardialen Index	64
Abbildung 48 und 49	64
Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, der Sauerstoffaufnahme und dem Atemäquivalent für CO₂	64
Abbildung 50-52	65
Zusammenhänge zwischen dem Body-Mass-Index, dem Geschlecht, dem Alter und der linksventrikulären Schlagarbeit.	65
Tabelle 17	66
Zusammenhang zwischen peakVO₂ und der Leistung gemessen in Watt bei Belastungsabbruch	66
Abbildung 53	66
Zusammenhang zwischen peakVO₂ und der Leistung gemessen in Watt	66
Tabelle 18	67

Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peakVO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	67
Abbildung 54 und 55	68
Zusammenhang zwischen dem Pulmonalarteriendruck in Ruhe und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	68
Abbildung 56 und 57	68
Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	68
Tabelle 19	69
Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung (20 Watt) und peakVO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	69
Abbildung 58 und 59	70
Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	70
Abbildung 60 und 61	70
Zusammenhang zwischen dem kardialen Index bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	70
Abbildung 62 und 63	71
Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	71
Abbildung 64 und 65	72
Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	72
Abbildung 66 und 67	72
Zusammenhang zwischen dem Atemäquivalent für Kohlendioxid bei submaximaler Belastung und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	72
Tabelle 20	73
Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	73
Abbildung 68 und 69	74
Zusammenhang zwischen dem kardialen Index an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	74
Abbildung 70 und 71	74
Zusammenhang zwischen dem Pulmonalarteriendruck an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	74
Abbildung 72 und 73	75
Zusammenhang zwischen dem Pulmonalkapillären Verschlussdruck an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	75
Abbildung 74 und 75	76
Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit an der anaeroben Schwelle und peakVO₂ (Streudiagramm und Boxplot)	76
Tabelle 21	76
Kendalls Tau-Korrelation Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik in Ruhe und peakV_E/VCO₂ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	76

Abbildung 76 und 77	77
Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck in Ruhe und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Streudiagramm und Boxplot)	77
Tabelle 22	77
Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik bei submaximaler Belastung und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	77
Abbildung 78 und 79	78
Zusammenhang zwischen dem rechtsatrialen Druck bei 20 Watt und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Streudiagramm und Boxplot)	78
Abbildung 80 und 81	79
Zusammenhang zwischen dem pulmonalkapillären Verschlussdruck bei 20 Watt und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Streudiagramm und Boxplot)	79
Abbildung 82 und 83	79
Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Schlagarbeit bei 20 Watt und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Streudiagramm und Boxplot)	79
Tabelle 23	80
Übersicht der Korrelationen zwischen der zentralen Hämodynamik an der anaeroben Schwelle und $\text{peakV}_E/\text{VCO}_2$ (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	80
Tabelle 24	80
Übersicht der Korrelationen zwischen Parametern nachgewiesener Zusammenhänge und Kovariablen (Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau ohne p-Werte)	80

Literaturverzeichnis

- ¹ Braunwald E. Heart failure. Harrison's principles of internal medicine 13th ed. 1994;998-1009
- ² Deng MC. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Park JW (Hrsg.)/Pabst Verlag, Lengerich 1992
- ³ Maisch B. Entzündliche Herzerkrankungen (Endokarditis, Myokarditis, Kardiomyopathien). Classen/Diehl/Kchsiek: Innere Medizin; 2. Aufl. Urban&Schwarzenberg 1993;1040-1068
- ⁴ Parmley WW. Pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:9A-14A
- ⁵ Wynne J, Braunwald E, Harrison's principles of internal medicine 13th ed. 1994;1088-1094
- ⁶ Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 (4 Suppl A):6A-13A
- ⁷ Jessup, M, Brozena, S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007
- ⁸ American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association;2003
- ⁹ Deng MC, Breithardt G, Scheld HH. The interdisciplinary heart failure and transplant program Münster: a 5-year experience. *Int J Cardiol* 1995;5:7-17
- ¹⁰ Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure; an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565
- ¹¹ Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194
- ¹² McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829
- ¹³ Gardin JM, Siskovick D, Culver H, et al. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free living elderly; the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995;91:1739
- ¹⁴ Lauer MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1992;70:1180
- ¹⁵ Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614
- ¹⁶ Pichler M. Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz. *J Cardiol* 1999;12:602-606
- ¹⁷ Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068
- ¹⁸ Crowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505
- ¹⁹ Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-115
- ²⁰ Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1143
- ²¹ Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948
- ²² Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301
- ²³ MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126
- ²⁴ Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318
- ²⁵ Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A-30A
- ²⁶ Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;51: 831-6
- ²⁷ Kelly DP, Strauss AW. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994;330,13:913-919
- ²⁸ Armstrong PW, Moe GW. Medical advances in the treatment of congestive heart failure. *Circulation* 1993;88,6:2941-2952
- ²⁹ Cleland JGF, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987;58:572-582

-
- ³⁰ Weber KT. Heart failure lessons learnt over the past 25 years. *Clin Cardiol* 1995;18:123-130
- ³¹ Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J* 2003;146:258
- ³² Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397
- ³³ Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344
- ³⁴ Greten H. Innere Medizin, Thieme Verlag 10.Auflage 2000, Stuttgart
- ³⁵ ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Guidelines for the Evaluation and management of heart failure. *Circulation* 1995;92:2764-81
- ³⁶ Crowie MR, Moster DA, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:206-215
- ³⁷ Sharpe N, Daughy R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998;352 (Suppl 1):3-7
- ³⁸ Crowie MR, Wood DA, Coats AJS, et al. Incidence and aetiology of heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:421-8
- ³⁹ Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:398
- ⁴⁰ Herold G. Congestive Cardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Herztransplantation. Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung 1995:149-156,166-169
- ⁴¹ Bridgen W. Hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987;58:299-302
- ⁴² Schroeder JS. Cardiac transplantation. Harrison's principles of internal medicine 13th ed. 1994;13:1009-1011
- ⁴³ Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Burnett JC. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;362(2):77-82
- ⁴⁴ Riegger G. Herzinsuffizienz. Classen/ Diehl/ Kchsiek: Innere Medizin; 2. Auflage Urban&Schwarzenberg. 1993:958-969
- ⁴⁵ Fiorito S, Magrini L. Autoimmune features in arteriosclerotic ischemic cardiomyopathy. *Allerg Immunolog Paris* 1992;24,9:336-341
- ⁴⁶ Akagi T, Benson LN, Lightfoot NE, Kerrison CH, Wilson G, Freedom RM. Natural history of dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1991;5:1502-1506
- ⁴⁷ Mager G, Klocke RK, Winter UJ, Gitt A, Rommert G, Höpp HW, Hilger HH. Effect of a single dose PDEinhibitor Milrinone on exercise tolerance of chronic heart failure patients- CPX in advanced heart failure. Computerized cardiopulmonary exercise testing/ Winter UJ (Hrsg.). Steinkopf Verlag Darmstadt 1991:111-118
- ⁴⁸ Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Quaini F. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994;88,1:151-163
- ⁴⁹ Copeland JG, Emery RW, Levinson MM; Icenogle TB, Carrier M, Ott RA. Selection of patients for cardiac transplantation. *Circulation* 1987;75,1:2-9
- ⁵⁰ Deiwick M, Hamann PA, Weyand M, Deng MC, Hoffmeier A, Scheld HH. Heterotope Herztransplantation eine Alternative in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz. *Z Transplantationsmed* 1994;6:262-269
- ⁵¹ Braunwald E. Heart disease a textbook of cardiovascular medicine, Saunders, Philadelphia, 5th ed. 1997:1404-63
- ⁵² Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435
- ⁵³ Saxon La, Stevenson WG, Middlekauf HR. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-5
- ⁵⁴ Scheld HH, Deng MC, Hammel D. Leitfaden Herztransplantation. Steinkopf Verlag, Darmstadt 1997
- ⁵⁵ Packer M, Cohn JN. Consensus Recommendationes for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1A-32A
- ⁵⁶ Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs of estimating hemodynamics in chronic heart failure. *J Am Med Assoc* 1989;261:884-8
- ⁵⁷ Cleland JGF. Guidelines for the diagnosis heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-53
- ⁵⁸ Rosskamm H. Häodynamik des Gesunden und des kranken Herzens bei körperlicher Belastung. *Verh. Dtsch. Gesellschaft Herz- Kreislaufforschung* 1971;37(42)

-
- ⁵⁹ Roskamm H. Häodynamische Befunde bei koronarer Herzkrankheit. *Verh. Dtsch. Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung* 1975;41(38)
- ⁶⁰ Bayer O, Loogen F, Walter H. Die Herzkatheterisierung bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern. Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- ⁶¹ Just H. Herzkatheter-Diagnostik. Boehringer, Mannheim 1976
- ⁶² Eklund LD, Holmgren A. Central hemodynamics during exercise. *Circulat* 1967;Res 20/21:1
- ⁶³ Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 1990;Vol.81 No1:II-1-II-4
- ⁶⁴ Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ: Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Saunders 1987
- ⁶⁵ Wassermann K. New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation* 1987;76 (Suppl 6):6-29-6-37
- ⁶⁶ Wassermann K. Measures of functional capacity in patients with heart failure. *Circulation* 1990;Vol 81 No1:II-1-II-4
- ⁶⁷ Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JD, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982;65:1213
- ⁶⁸ Myers J, Walsh D, Buchanan N, Froehlicher VF. Can maximal cardiopulmonary capacity be recognized by a plateau in oxygen uptake? *Chest* 1989;96:1312
- ⁶⁹ Lipkin DP, Perrins J, Poole-Wilson PA. Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. *Brit Heart J* 1985;54:321
- ⁷⁰ Cohen-Solal A, Chabernaud JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:80
- ⁷¹ Hansen JE, Sue DY, Wassermann K. Predicted value for clinical exercise testing. *Am Rev Respiratory* 1984;Dis 129 (SupplS):49
- ⁷² Pothoff G, Winter U, Wassermann K, Jäkel D, Steinach M. Ergospirometrische Normalkollektivuntersuchung für ein Unsteady-state-Stufentestprogramm. *Z Kardiologie* 1994;83:116
- ⁷³ Meyer K, Hajric R, Samek L et al. Cardiopulmonary exercise capacity in healthy normals of different age. *Cardiology* 1994;85:341
- ⁷⁴ Klinker R, Silbernagel S. Lehrbuch der Physiologie. Thieme Verlag Stuttgart 1996
- ⁷⁵ Nemanich JW, Raijfer S. Assessment of work efficiency in patients with heart failure (abstr.). *Circulation* 1986;111:483
- ⁷⁶ Massie BM. Exercise tolerance in congestive heart failure. *Am J Med* 1988;84:(Suppl 3A):75
- ⁷⁷ Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Submaximal exercise cardiac output predicts peak VO₂ in patients with heart failure not in normals (abstr.). *Circulation* 1989;80 (Suppl 2):427
- ⁷⁸ Franciosa JA, Leddy CL, Wilen M, Schwartz DE. Relation between hemodynamic and ventilatory responses in determining exercise capacity in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1984;53:127
- ⁷⁹ Meyer K, Samek L, Stengele E. Aerobe Kapazität und funktionelle Klassifikation durch NYHA-, CCS- und AMA-Skala bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion. *Herz/Kreislauf* 1995;27:337
- ⁸⁰ Broek SAJ van den, Veldhuisen DJ van, Graeff PA de. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:359
- ⁸¹ Dunselman PHJM, Kuntze EE, Van Bruggen A. Value of New York Heart Association classification, radionuclide ventriculography, and cardiopulmonary exercise tests for selection of patients for congestive heart failure studies. *Am Heart J* 1988;116:1475
- ⁸² Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1994
- ⁸³ Brooks GA. Anaerobic threshold: Review of the concept and directions for further research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:22
- ⁸⁴ Stanley WC, Neese RA, Wisneski JA, Gertz EW. Lactate kinetics during submaximal exercise in humans: studies with isotopic tracers. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1989;9:331
- ⁸⁵ Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35 No2:236-243
- ⁸⁶ Wasserman K. The anaerobic measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Resp Dis* 1984;129 (Suppl):S35-S40
- ⁸⁷ Wasserman K. Overview and further directions. *Circulation* 1990;Vol 81 No1:II-1-II-4
- ⁸⁸ Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing: physiologic principles and clinical applications. Saunders, Philadelphia 1986

-
- ⁸⁹ Matsumura N, Nishijima H, Kojima S. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1983;68:360
- ⁹⁰ Meyer K, Stengele E, Samek L. Relationship between non invasive cardiopulmonary exercise testing and central hemodynamics in patients with severe chronic heart failure. *Am J noninvas Cardiol* 1994;8
- ⁹¹ Koike A, Hiroe M, Adachi H, Yajima T, Yamauchi Y, Nogami A, Ito H, Miyahara Y, Korenaga M, Marumo F. Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90(5):2324-32
- ⁹² Koike A, Hiroe M, Adachi H. Anaerobic metabolism as an indicator of aerobic function during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:120
- ⁹³ Matsumoto A, Itoh H, Yokoyama I. Kinetics of oxygen uptake at onset of exercise related to cardiac output, but not to arteriovenous oxygen difference in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83(11):1573-6, A8
- ⁹⁴ National Heart Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood disease 1995
- ⁹⁵ Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, et al. Veterans Administration Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure: Influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation* 1987;75(5 Pt 2):IV49
- ⁹⁶ Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685
- ⁹⁷ Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293
- ⁹⁸ Roul G, Moulichon ME, Bareiss P, Gries P. Prognostic factors of chronic heart failure in NYHA class II or III: value of invasive exercise haemodynamic data. *European Heart Journal* 1995;16,1387-1398
- ⁹⁹ Beniaminovitz A, Mancini D. The role of exercise- based prognosticating algorithms in the selection of patients for heart transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:114-20
- ¹⁰⁰ Saxon L, Stevenson W, Middlekauf, Fonarow G, Woo M, Mooser D, Stevenson L. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-5
- ¹⁰¹ Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T, Mancini D. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7
- ¹⁰² Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A-30A
- ¹⁰³ Glover DR, Littler WA. Factors influencing survival and mode of death in severe chronic ischaemic cardiac failure. *Br Heart J* 1987 57:125-32
- ¹⁰⁴ Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction <20% secondary to ischaemic or nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:1348-54
- ¹⁰⁵ Cappola TP, Felker GM, Kao WH, et al. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 2002;105:1663
- ¹⁰⁶ Görnandt L und Schnellbacher K. Rechtssherzeinschwemmkatheterisierung. Springer Verlag, Heidelberg 1975
- ¹⁰⁷ Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2022
- ¹⁰⁸ Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al, for the SOLVD Investigators. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: Significance of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1237
- ¹⁰⁹ Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645
- ¹¹⁰ Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;65:903
- ¹¹¹ Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564
- ¹¹² ACSM. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000,165-99
- ¹¹³ Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications – an

advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591–7

¹¹⁴ Fletcher GF, Balady G, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DG, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training— a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694–740

¹¹⁵ Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122:1423–31

¹¹⁶ Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S379–S399

¹¹⁷ Snader CE, Marwick TH, Pakhow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:641–8

¹¹⁸ Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793–801

¹¹⁹ Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venäläinen V, Salonen R, Salonen JT. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Int Med* 2001;161:825–31

¹²⁰ Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myo-cardial infarction patients— the national exercise and heart disease project (NEHDP). *Circulation* 1999;100:1764–9

¹²¹ Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Khan A, Weston SA, Gersh BJ, Roger VL. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000;132:862–70

¹²² 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(8):1037–42

¹²³ Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H. Ejection fraction, peak exercise, oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperatives Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):6-5-16

¹²⁴ Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–86

¹²⁵ Metra M, Nardi M, D'Aloia. Prognostic value of resting exercise hemodynamics in patients with chronic heart failure (Abstr.). *J Heart Failure* 1993;1(Suppl):17

¹²⁶ Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, Ritsch ME Jr, Stevenson LW. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:21–31

¹²⁷ Aaronson KD, Chen T, Mancini DM. Demonstration of the continuous nature of peak VO₂ for prediction survival in ambulatory patients evaluated for transplant. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:S66

¹²⁸ Griffin BP, Shah PK, Ferguson J, Rubin SA. Incremental prognostic value of exercise hemodynamic variables in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991;67:848–53

¹²⁹ Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:634–8

¹³⁰ Costanzo M, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell J, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995;92:3593–612

¹³¹ Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW. ACC/ AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001;104:2996–3007

¹³² Miller LW, Kubo SH, Young JB, Stevenson LW, Loh E, Costanzo MR. Report of the consensus conference on candidate selection for heart transplantation 1993. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:562–71

¹³³ Pina IL. Optimal candidates for heart transplantation: Is 14 the magic number? *J Am Coll Cardiol* 1995;26:436–7

¹³⁴ Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, Sisti M, Demichelis B, Febo O, Forni G, Riccardi R, Riccardi G, Capomolla S, Cobelli F, Tavazzi L. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766–75

- ¹³⁵ Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 ml/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000;139:78–84
- ¹³⁶ Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998;129:286–93
- ¹³⁷ Corrá U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Gianuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002;143:418–26
- ¹³⁸ Metra M, Dei Cas L, Panina G, Visiolo O. Exercise hyperventilation in chronic congestive heart failure and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992;70:622–8
- ¹³⁹ Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;79:1645–50
- ¹⁴⁰ Johnson RL. Gas exchange efficiency in chronic congestive heart failure. *Circulation* 2000;101:2774–6
- ¹⁴¹ Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A, Glaser S. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000;101:2803–9
- ¹⁴² Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJ. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000;21:154–61
- ¹⁴³ Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-23
- ¹⁴⁴ de Groote P, Dagorn J, Soudan B, et al. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1584
- ¹⁴⁵ Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous peptide system in chronic heart failure. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509
- ¹⁴⁶ Maeda K, Tsutamoto T, Wadsa A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587
- ¹⁴⁷ Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392.
- ¹⁴⁸ Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625
- ¹⁴⁹ Klinikleitfaden Kardiologie Urban&Fischer Verlag 2000
- ¹⁵⁰ Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of men with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *New Engl J Med* 1970;283:447
- ¹⁵¹ Swan HJC, Ganz W. Guidelines for use of balloon-tipped catheter (letter). *Am J Cardiol* 1974;34:119
- ¹⁵² Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta radiol. Diag.* 39(1953),368
- ¹⁵³ Bouchard RJ, Gault JH, Ross J. Evaluation of pulmonary arterial enddiastolic pressure as an estimate of left ventricular enddiastolic pressure in patients with acute and chronic alterations in left ventricular performance (abstr.). *Amer J Cardiol* 1970;25:86
- ¹⁵⁴ Falicov RE, Resnekov L. Relationship of the pulmonary enddiastolic pressure and mean filling pressure in patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation* 1970;42:65
- ¹⁵⁵ Forsberg SA. Relation between pressure in pulmonary artery, left atrium and left ventricle with special reference to events at end diastole. *Brit Heart J* 1971;33:494
- ¹⁵⁶ Rahmitoola SH. Left ventricular end-diastolic and filling pressures in assessment of ventricular function. *Chest* 1973;63(No.6):858
- ¹⁵⁷ Buchwalsky R. Einschwemm-katheter Technik, Auswertung und praktische Konsequenzen. Peri-med-spitta, Erlangen 1992
- ¹⁵⁸ Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester J, Swan HJC. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in men. *Amer J Cardiol* 1971;27:392-396
- ¹⁵⁹ Forrester JS, Ganz W, Diamond G. Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am Heart J* 1972;83:306
- ¹⁶⁰ Ganz W, Swan HJC. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol.* 1972;29:241
- ¹⁶¹ Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1334–42

- ¹⁶² Whipp BJ, Davis JA, Torres F, Wasserman K. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J appl Physiol* 1981;50:217-221
- ¹⁶³ Löllgen H, Dirschedl P, Fahrenkrog U. Belastungsprogramme in der Spiroergometrie. *Z Kardiol* 1994;83:Suppl.3,43-50
- ¹⁶⁴ Winter UJ, Gitt AK, Fritsch J. Methodische Aspekte der modernen, computerisierten Ergospirometrie (CPX): Rampenprogramm, konstanter Belastungstest und CO₂-Rückatmungsmethode. *Z Kardiol* 1994;83:Suppl.3,13-26
- ¹⁶⁵ Berg A, Jakob E, Lehmann M. Aktuelle Aspekte der modernen Ergometrie. *Pneumologie* 1990;44:2-13
- ¹⁶⁶ Buchanan N, Myers J, Walsh D. Effect of protocol and disease status on the hemodynamic and gas exchange response to exercise. Symposium on exercise Testing in Congestive Heart Failure, Brussels, April 27-28, 1990
- ¹⁶⁷ Myers J, Froelicher VF. Optimizing the exercise test for pharmacological investigations. *Circulation* 1990;82:1846
- ¹⁶⁸ Lemke B. Persönliche Mitteilung, Bochum 1992
- ¹⁶⁹ Mager G, Winter UJ. Belastungsuntersuchungen bei Herz-, Kreislauf-, Gefäß- und Lungenerkrankungen. Thieme Verlag, Stuttgart 1994
- ¹⁷⁰ Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020-2027
- ¹⁷¹ Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. Bicarbonate buffering of lactic acid generated during exercise. *J Appl Physiol* 1973;60(2):472-478
- ¹⁷² Schmidt RF, Thews G. Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Heidelberg 1990
- ¹⁷³ Wasserman K. Coupling external to internal respiration. *Am Rev Resp Dis* 1984;129(Suppl):S21-S24
- ¹⁷⁴ Wasserman K. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic threshold). *Circulation* 1990;Vol 81 No1:II-14-II-30
- ¹⁷⁵ Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:799
- ¹⁷⁶ Winter UJ, Klocke RK, Mager G. Cardiopulmonary exercise testing (CPX) and transthoracic bioimpedance measurements: new tools for an "old disease" (congestive heart failure). *Herz* 1991;16:340
- ¹⁷⁷ Fritsch J, Winter UJ, Gitt AK. Validität computerisierter Bestimmungsmethoden der respiratorischen anaeroben Schwelle bei einer Ergospirometrieanlage (CPX). *Z. Kardiol*.1992;Suppl.3/81:103
- ¹⁷⁸ Gitt AK, Winter UJ, Fritsch J. Vergleich der vier verschiedenen Methoden zur respiratorischen Bestimmung der anaeroben Schwelle bei Normalpersonen, Herz- und Lungenkranken. *Z. Vol.1994 Suppl.3,37-42*
- ¹⁷⁹ 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
- ¹⁸⁰ Metra M, Raddino R, Dei Cas L. Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamics data in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:1127
- ¹⁸¹ Meyer K, Hajric R, Westbrook S. Ventilatory and lactate threshold determination in healthy normals and patients- Methodological problems. *European J Appl Physiol* 1995;72
- ¹⁸² Winter UJ, Gitt AK, Mager G. Evaluation of the cardiopulmonary exercise tolerance in patients with coronary artery disease and chronic heart failure. In: Winter UJ et al. (eds) Computerized cardiopulmonary exercise testing. Steinkopff, Darmstadt 1991;S.85
- ¹⁸³ Miyagi K, Asanoi K. Limited value of anaerobic threshold for assessing functional capacity in patients with heart failure. *Clin Cardiol* 1993;16:133
- ¹⁸⁴ Gitt AK, Mager G, Winter UJ. Cheyne-Stokes-Breathing during rest, exercise and recovery in patients suffering from severe chronic heart failure (abstr.). *J Heart Failure* 1993,1(Suppl):71
- ¹⁸⁵ Psychrembel Medizinisches Wörterbuch, de Gruyter Verlag 1998
- ¹⁸⁶ Thiemes Innere Medizin, Thieme Verlag Stuttgart 1999,S.1077
- ¹⁸⁷ Pokan R, Hofmann P, Von Duvillard SP, Beaufort F, Schumacher M, Fruhwald FM, Zweiker R, Eber B, Gasser R, Brandt D, Smekal G, Klein W, Schmid P. Left ventricular function in response to the transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1040-7
- ¹⁸⁸ Rowell LB. Muscle blood flow in humans: how high can it go? *Med Sci Sports Exerc* 1988;20:97-103
- ¹⁸⁹ Saltin B. Haemodynamic adaptations to exercise. *Am J Cardiol* 1985;55:42D-47D

-
- ¹⁹⁰ Myers J. Essentials of cardiopulmonary exercise testing. Human Kinetics Publishers, Champaign, ILL, 1996.
- ¹⁹¹ Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN. Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1982;104:725-31
- ¹⁹² West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995;92:622-31
- ¹⁹³ Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL, Yanowitz FG. ACC/AHA guidelines
- ¹⁹⁴ Fleg JL, Pina IL, Balady JG, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591-7
- ¹⁹⁵ McConnell TR, Clark PA. Prediction of maximal oxygen consumption during handrailsupported treadmill exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 1987;7:324-31
- ¹⁹⁶ Milani RV, Lavie CJ, Spiva H. Limitations of estimating metabolic equivalents in exercise assessment in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;75:940-2
- ¹⁹⁷ Sullivan MJ, Genter F, Savvides M, Roberts M, Myers J, Froelicher V. The reproducibility of hemodynamic, electrocardiographic, and gas exchange data during treadmill exercise in patients with stable angina pectoris. *Chest* 1984;86:375-82
- ¹⁹⁸ Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO_2max . *J Appl Physiol* 1988;65:1147-51
- ¹⁹⁹ Sullivan MJ, Cobb FR. Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 1992 May;101(5 Suppl):340S-346S
- ²⁰⁰ Lele SS, Macfarlane D, Morrison S, Thomson H, Khafagi F, Frenneaux M. Determinants of exercise capacity in patients with coronary artery disease and mild to moderate systolic dysfunction. Role of heart rate and diastolic filling abnormalities. *Eur Heart J*. 1996 Feb;17(2):204-12
- ²⁰¹ Lele SS, Thomson H, Hiromi Seo. Exercise Capacity in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:2886-2894
- ²⁰² Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D. Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2002;106:1342-1348
- ²⁰³ Parthenakis FI, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Skolidis EI, Mezilis NE, Simantirakis EN, Kanakarakaki MK, Vardas PE. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2000 Aug;140(2):338-44
- ²⁰⁴ Meyer K, Samek L, Sierra-Chavez RE, Betz P, Schnellbacher K, Roskamm H. Relationship between exercise tolerance, hemodynamics at rest and during exercise and ejection fraction, and their prognostic relevance in asymptomatic postinfarction patients. *Cardiology* 1994;84(1):33-41
- ²⁰⁵ LeJemtel T, Maskin C, Lucido D, Chadwick B. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation*. 1986;74:245-251
- ²⁰⁶ Sullivan M, Green H, Cobb F. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation*. 1990;81:518-527
- ²⁰⁷ Mancini D, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully K, Mullen J, Wilson J. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85:1364-1373
- ²⁰⁸ Wilson J, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:429-435
- ²⁰⁹ Wilson J, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation*. 1995;92:47-53
- ²¹⁰ Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1995 May;49(3):225-31
- ²¹¹ Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol*. 1984 Sep 1;54(6):596-9
- ²¹² Franciosa JA, Baker BJ, Seth L. Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J*. 1985 Oct;110(4):807-13

-
- ²¹³ Hacker M, Stork S, Stratakis D, Angermann CE, Huber R, Hahn K, Tausig A. Relationship between right ventricular ejection fraction and maximum exercise oxygen consumption: a methodological study in chronic heart failure patients. *J Nucl Cardiol*. 2003 Nov-Dec;10(6):644-9
- ²¹⁴ Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol*. 1995;78:890-900
- ²¹⁵ Drexler H, Riede U, Munzel T. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1751-9
- ²¹⁶ Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation* 1991;84:1597-607
- ²¹⁷ Wilson JR, Martin JL, Schwartz D. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079-87
- ²¹⁸ Clark AL, Pool-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitations in chronic heart failure: central role of periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102
- ²¹⁹ Cohen-Solal A, Beauvais F, Tabet JY. Physiology of the abnormal response of heart failure patients to exercise. *Curr Cardiol Rep* 2004;6(3):176-81
- ²²⁰ Florea VG, Mareyev VY, Achilov AA, Popovici MI. Central and peripheral components of heart failure: determinants of exercise tolerance. *Int J Cardiol* 1999;70(1):51-6
- ²²¹ Clark AL, Davies LC, Francis DP, Coats AJ. Ventilatory capacity and exercise tolerance in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000 Mar;2(1):47-51
- ²²² 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(6):622-8
- ²²³ Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Giordano A. Relative contribution of resting haemodynamic profile and lung function to exercise tolerance in male patients with chronic heart failure. *Heart*. 2001 Feb;85(2):179-84
- ²²⁴ West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995;92:622-31
- ²²⁵ Nanas S, Nanas J, Papazachou O, Kassiotis C, Papamichalopoulos A. Resting Lung Function and Hemodynamic Parameters as predictors of Exercise capacity in Patients with Chronic Heart Failure. *Chest* 2003;123:1386-1393
- ²²⁶ Agostoni P, Guazzi M, Doari E, Marenzi G. Pulmonary hemodynamic and tidal volume changes during exercise in heart failure. *Ital Heart J* 2002;3(2):104-108
- ²²⁷ Hauge A, Bo G, Waaler BA. Interrelations between pulmonary liquid volumes and lung compliance. *J Appl Physiol* 1975;38:608-614
- ²²⁸ Ries AL, Gregoratos G, Friedman PJ. Pulmonary function tests in detection of left heart failure: correlation with pulmonary artery wedge pressure. *Respiration* 1986;49:241-250

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Nägele bedanken für die Überlassung des Themas und die tatkräftige Unterstützung. Sowie bei Herrn Dr. Bubenheim für die eingehende statistische Beratung.

Nicht zuletzt bei meinen Liebsten für die Geduld und Unterstützung.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: