

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Etablierung der nicht-invasiven Hämodynamik mittels
Inertgasrückatemmethode bei Herzinsuffizienz
unterschiedlicher Ätiologie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Arabel Vanessa Zimmermann

aus Gelsenkirchen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Rainer Dietz

2. Prof. Dr. Veselin Mitrovic

3. Prof. Dr. med. Dr. h. c. Roland Hetzer

Datum der Promotion: 20.11.2009

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG	12
1.1 Herzinsuffizienz als Erkrankung in der Gesellschaft	12
1.1.1 Chronische Herzinsuffizienz – USA	12
1.1.2 Chronische Herzinsuffizienz – Deutschland.....	13
1.2 Prognose	14
1.3 Kriterien zur Selektion von Kandidaten zur Herztransplantation	15
1.4 Indikationen zur Durchführung einer Spiroergometrie.....	17
1.5 Bedeutung der Spiroergometrie für Patienten mit Herzinsuffizienz.....	17
1.5.1 Leistungsparameter	18
1.5.2 Hämodynamik.....	19
1.6 Etablierung der neuesten Generation der Spiroergometrie in der Klinik	21
1.7 Messgrößen.....	22
2. HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG	24
2.1 Hypothese.....	24
2.2 Fragestellung.....	24
3. MATERIALIEN UND METHODEN.....	24
3.1 Spiroergometer	24

3.1.1	Aufbau des Systems	25
3.1.2	Photoakustischer Gasanalysator	25
3.1.3	Pneumotachometer.....	26
3.1.4	Sauerstoffsensor.....	27
3.1.5	Kalibrierung.....	27
3.2	Laufband.....	28
3.3	EKG-Gerät	28
3.4	Notfallausrüstung	28
3.5	Durchführung	29
3.5.1	Nicht-invasive Messung der Hämodynamik	29
3.5.2	Rückatmungstest („Rebreathing“)	30
3.5.3	Pro-Atemzug-Methode.....	33
3.5.4	Belastungsprotokoll.....	34
3.5.5	Untersuchungsablauf	34
3.5.6	Übungsphase.....	38
3.6	Modus der Auswertung	41
3.6.1	Anaerobe Schwelle	41
3.6.2	Statistik	42
4	ERGEBNISSE	43
4.1	Lernkurve	43
4.2	Demographische und klinische Merkmale der Probanden	44
4.3	Ergebnisse der spiroergometrischen Untersuchung	48
4.3.1	Pro-Atemzug Ergebnisse	48
4.3.2	Ergebnisse der Rückatemmessung	52
4.3.3	Einteilung der Patienten in Weber-Klassen und Borg-Stufen.....	55
4.4	Darstellung des Zusammenhangs von Pro-Atemzug- und Rückatmungsergebnissen.....	57

5.	DISKUSSION.....	65
5.1	Erfolgreiche Etablierung der nicht-invasiven Hämodynamik.....	65
5.2	Die Bedeutung der peak VO ₂ bei der Evaluation von Patienten mit CHI	66
5.3	Unterschiede zwischen Rückatmungs- und Pro-Atemzugergebnissen.....	68
5.3.1	Unterschiede in Ruhe	68
5.3.2	Adäquate kardiale Reaktion unter Belastung bei Patienten mit systolischer CHI	68
5.3.3	Das Problem der fehlenden Ausbelastung.....	70
5.4	Einfluss von Weber-Klasse und Borg-Skala	70
5.5	Bedeutung des Zusammenhangs von Rückatmungs- und Pro- Atemzugergebnissen	71
5.6	Prognostischer Nutzen der Hämodynamik.....	72
5.7	Ausblick in die Zukunft.....	73
5.8	Methodenkritik	75
5.8.1	Atemmanöver	75
5.8.2	Messung der Herzfrequenz.....	76
5.8.3	Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme	76
6.	ZUSAMMENFASSUNG	78
	LITERATURVERZEICHNIS	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	O ₂ - und CO ₂ -Kinetik bei Belastung	20
Abbildung 2:	Spiroergometriegerät InnocorTM	21
Abbildung 3:	Wassermans 9-Felder-Tafel	23
Abbildung 4:	Pneumotachometer	26
Abbildung 5:	Kurven des Rückatmungstests	39
Abbildung 6:	Befundbogen der Spiroergometrie mit nicht-invasiver Hämodynamik.....	40
Abbildung 7:	graphische Bestimmung der AT	41
Abbildung 8:	VO ₂ in Ruhe, an der AT sowie bei maximaler Belastung.....	50
Abbildung 9:	RQ der 1., 2. und 3. Gruppe in Ruhe, an der AT und bei maximaler Belastung	51
Abbildung 10:	CO in Ruhe, bei einem RQ von 0,85 und bei maximaler Belastung....	54
Abbildung 11:	Korrelation von spezifischer peak VO ₂ und peak CO	57
Abbildung 12:	Korrelation von absoluter peak VO ₂ und peak CO	58
Abbildung 13:	Korrelation von spezifischer peak VO ₂ und peak CPO.....	59
Abbildung 14:	Korrelation von absoluter peak VO ₂ und peak CPO.....	60
Abbildung 15:	Korrelation von Atemeffizienz und peak CO	61
Abbildung 16:	Korrelation von Atemeffizienz und peak CPO	62
Abbildung 17:	Korrelation von peak „circulatory power“ und peak CO.....	63
Abbildung 18:	Korrelation von peak „circulatory power“ und peak CPO	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Leistungsparameter	18
Tabelle 2:	Hämodynamikvariablen.....	19
Tabelle 3:	Validierungsstudien zur nicht-invasiven Hämodynamik mittels IGR.....	29
Tabelle 4:	Variablen des Rückatmungstests.....	31
Tabelle 5:	Parameter der Pro-Atemzug-Analyse	33
Tabelle 6:	abgeleitete Parameter der Pro-Atemzug-Analyse	34
Tabelle 7:	Borg-Skala	37
Tabelle 8:	Lernkurve der nicht-invasiven Hämodynamik.....	43
Tabelle 9:	Einteilung der Patienten in Gruppen nach Erkrankung	44
Tabelle 10:	demographische und klinische Patientendaten.....	46
Tabelle 11:	Gruppenvergleich der Pro-Atemzug Ergebnisse	49
Tabelle 12:	Gruppenvergleich der Rückatmungsergebnisse	53
Tabelle 13:	Weber-Klassifikation	55
Tabelle 14:	Verteilung der Patienten auf die Weber-Klassen.....	55
Tabelle 15:	Verteilung der Patienten auf die Borg-Stufen	56

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
ACC:	“American College of Cardiology”
AHA:	“American Heart Association”
A-V O ₂ :	arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
BSA:	“body surface area“ (Körperoberfläche)
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	cirka
C _a O ₂ :	O ₂ -Konzentration im arteriellen Blut
C _c O ₂ :	O ₂ -Konzentration im end-kapillären Blut
C _v O ₂ :	O ₂ -Konzentration im gemischt-venösen Blut
CHI:	chronische Herzinsuffizienz
CI:	“cardiac index“
CO:	“cardiac output“ (Herzzeitvolumen)
CO-Reserve:	Differenz CO bei maximaler Belastung - CO in Ruhe
CO ₂ :	Kohlendioxid
COPD:	„chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CP:	“circulatory power”
CPO:	“cardiac power output”
CPO Reserve:	Differenz CPO bei max. Belastung – CPO in Ruhe
DM:	Diabetes mellitus
F _{O₂-et} :	endtidale Sauerstoffkonzentration
F _{CO₂-et} :	endtidale Kohlendioxidkonzentration
Gr.:	Gruppe
Hb:	Hämoglobin
HFSS:	“Heart Failure Survival Score”
HF:	Herzfrequenz
HRR:	“heart rate reserve“ (Herzfrequenzreserve)
HTx:	Herztransplantation
HU:	“high-urgency“
IGR:	Inertgasrückatmung

KHK:	koronare Herzkrankheit
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP:	“mean arterial pressure“ (mittlerer arterieller Druck)
MFH-Score:	“Metabolic, Functional and Hemodynamic Score“
MRT:	Magnetresonanztomographie
MVV:	“maximal voluntary ventilation“ (maximal erreichbare Ventilation)
NYHA:	New York Heart Association
O ₂ :	Sauerstoff
OPTN:	“National Organ Procurement and Transplantation Network“
paVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
peak VO ₂ :	maximale Sauerstoffaufnahme
PBF:	“pulmonary blood flow“ (pulmonaler Blutfluss)
Q _s ':	Shuntvolumen
RQ:	respiratorischer Quotient
RR:	Blutdruck
RR _{sys} :	systolischer RR
RR _{diast} :	diastolischer RR
RVU:	“Rebreathing-Valve-Unit“ (Rückatmungsventileinheit)
s.:	siehe
SA:	Standardabweichung
ScO ₂ :	end-kapilläre O ₂ -Sättigung
SI:	Schlagindex
sog.:	sogenannte
S _p O ₂ :	arterielle Sauerstoffsättigung, gemessen mit Pulsoximeter
SV:	Schlagvolumen
S _v O ₂ :	Sauerstoffsättigung im gemischt-venösen Blut
Tab.:	Tabelle
usw.:	und so weiter
V _A :	alveoläre Ventilation
VCO ₂ :	Kohlendioxidabgabe
V _D :	anatomischer Totraum
VE:	Minutenventilation
VE/VCO ₂ :	ventilatorisches Äquivalent für CO ₂
VE/VCO ₂ -slope:	Atemeffizienz

VE/VO_2 :	ventilatorisches Äquivalent für O_2
V_L :	Lungenvolumen
VO_2 :	Sauerstoffaufnahme
VO_2/HF :	Sauerstoffpuls
vs.:	versus
V_T :	Tidalvolumen
z.B.:	zum Beispiel
ZVD:	zentral venöser Druck

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz als Erkrankung in der Gesellschaft

Herzinsuffizienz ist ein in der Gesellschaft weit verbreitetes klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologien, welches in allen Altersklassen anzutreffen ist, jedoch besonders häufig ältere Menschen betrifft.

Die Herzinsuffizienz beschreibt das Unvermögen des Herzens, die vom Körper benötigte Blutmenge (Herzzeitvolumen) ohne Druckanstieg in den Herzvorhöfen zu fördern (1). Das Erkrankungsbild resultiert aus einer strukturellen oder funktionellen kardialen Störung, die die Fähigkeit der Ventrikel einschränkt, Blut auszutreiben (systolische Herzinsuffizienz, Prävalenz 1,3 %) oder sich bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF > 45-50 %) mit Blut zu füllen (diastolische Herzinsuffizienz, Prävalenz 1,7 %) (2-4).

1.1.1 Chronische Herzinsuffizienz – USA

Die chronische Herzinsuffizienz (CHI) zählt zu den bedeutendsten Erkrankungen in industrialisierten Ländern und stellt damit ein riesiges gesundheitspolitisches Problem dar. In den USA sind ca. 5 Millionen Menschen betroffen, mit 550.000 neuen Fällen pro Jahr (5). In der Framingham Heart Study konnte gezeigt werden, dass sich die Prävalenz der CHI nach dem 50. Lebensjahr mit jeder Lebensdekade verdoppelt, beginnend bei 0,8 % bei unter 50-Jährigen auf 9,1 % bei 80- bis 89-Jährigen (6). Das durchschnittliche Alter des Herzinsuffizienzpatienten beträgt in den USA 75 Jahre, wobei 50 % der Erkrankten älter als 75 Jahre sind, was aber lediglich einem Bevölkerungsanteil dieser Altersgruppe von 6 % entspricht (4; 7).

Die CHI ist die führende Einweisungsdiagnose bei Patienten über 65 Jahre (8) und summiert sich z.B. alleine in den USA auf 3,6 Millionen Hospitalisierungen wegen CHI primärer oder sekundärer Ursache pro Jahr (9). Die geschätzten direkten und indirekten Kosten für die Behandlung der CHI im Jahr 2006 liegen in den USA bei 29,6 Milliarden Dollar (4).

1.1.2 Chronische Herzinsuffizienz – Deutschland

Die Trends aus den USA spiegeln sich auch in Deutschland wider. So zeigt sich besonders klar die starke Altersabhängigkeit der CHI. Die Lebenszeitprävalenz von Herzinsuffizienz in Deutschland betrug in den Jahren 2002/2003 insgesamt 4,2 %. Diese stieg jedoch von 3,8 % bei den 50- bis 64-Jährigen auf 13,8 % bei den 65-Jährigen an (10). Außerdem wird deutlich, dass die CHI im höheren Alter häufiger bei Frauen als bei Männern zu finden ist (11; 12). Hinzu kommt die gestiegene Lebenserwartung von Männern von 72,1 Jahren im Jahre 1990 auf 76,5 Jahre im Jahr 2004 und Frauen von 78,6 Jahren im Jahre 1990 auf 82,0 Jahre im Jahr 2004 (13). Dieser Trend wird sich nach statistischen Schätzungen weiter fortsetzen. Gründe hierfür liegen unter anderem in den zunehmend längeren Überlebenszeiten nach akutem Myokardinfarkt und anderen kardiovaskulären Erkrankungen, die einen deutlichen Anstieg der Prävalenz und Mortalität von Herzinsuffizienz bedingen.

In Deutschland wurden bisher noch keine systematischen epidemiologischen Untersuchungen zur Inzidenz (Rate der Neuerkrankungen) der CHI durchgeführt. Man nimmt an, dass gegenwärtig ca. 1,8 Millionen Menschen in Deutschland an einer CHI leiden und jährlich 200.000 Patienten neu hinzukommen (14). Dem Fact Sheet Herzinsuffizienz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) ist zu entnehmen, dass der Anstieg der jährlichen Krankenhausfälle in den neuen Bundesländern innerhalb der letzten zehn Jahre deutlich steiler als in den alten Bundesländern verläuft (11). Die stationären Aufenthaltskosten – nicht die chronische medikamentöse Versorgung oder teure Interventionen – verursachen mit Abstand die größten Ausgaben in der Behandlung der CHI (70 %). Für das Jahr 2004 errechnen sich für beide Geschlechter zusammen in Deutschland stationäre Krankheitskosten im Wert von ca. 2,7 Milliarden Euro (11). Das gründet sich vor allem auf die lange Liegedauer der Patienten. Letztere wurde zwar im letzten Jahrzehnt deutlich verkürzt, aber im Vergleich zu ischämischen Herzerkrankungen (durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer 8,3 Tage bei Männern und 9,1 Tage bei Frauen) liegt sie bei Herzinsuffizienz für beide Geschlechter mit über 12 Tagen immer noch zu hoch (11; 12).

Laut statistischem Bundesamt entfallen in Deutschland auf die Gruppe der 65- bis 84-Jährigen 36,6 % der Krankheitskosten; sie stellen hierzulande aber lediglich einen

Bevölkerungsanteil von 16,6 %. Die höchsten Krankheitskosten verursachten im Jahr 2004 mit 35,3 Milliarden Euro die Krankheiten des Herz-/Kreislaufsystems. Ihr Anteil an den Gesamtkrankheitskosten lag damit bei 15,6 %, gefolgt von Krankheiten des Verdauungssystems (14,8 %), Krankheiten des Muskel-, Skelett-, und Bindegewebsystems (10,9 %) und Krankheiten der Psyche und des Verhaltens (10,1 %) (15).

Durch die ansteigende Prävalenz kardiovaskulärer Krankheiten im höheren Alter, im Besonderen von arteriellem Hypertonus und koronarer Herzkrankheit (KHK), nehmen Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz ebenfalls mit steigendem Bevölkerungsalter zu. Dieses Erkrankungsbild bedeutet folglich eine enorme Bürde für die Gesellschaft national sowie international bezüglich Mortalität, Morbidität und Gesundheitskosten, weshalb die Erforschung präventiver Maßnahmen, eine frühe Diagnosestellung und Optimierung der Therapie auf diesem Gebiet besonders wichtig ist (4).

1.2 Prognose

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von herzinsuffizienten Patienten konnte während der letzten Jahre verbessert werden (16). Trotzdem kam es zu einem Anstieg der absoluten Zahl der Todesfälle, da die Prävalenz und somit die Anzahl der Erkrankten anstieg (4). Mit einer 6-Jahres-Überlebensrate zwischen 16 und 25 % ist die Gesamtprognose schlechter als bei den meisten Krebsarten (4; 17). Die Sterblichkeit von Patienten in NYHA (New York Heart Association) II-III liegt heute innerhalb von kontrollierten Studien mit optimierter Therapie zwischen 5 bis 10 % pro Jahr (18), bei nicht selektierten Patienten ohne Studienbedingungen jedoch deutlich höher (ca. 9 % Letalität innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung) (19). Die krankheitsbezogene Sterblichkeit (Letalität) lag in der prospektiven Kohortenstudie aus Würzburg (INH-Register) mit „real life“ Patienten bei ca. 27 % nach einem Jahr und war bei beiden Geschlechtern vergleichbar (20). Die Zahl der pro Jahr in Deutschland an einer CHI versterbenden Patienten (Mortalität) ist bei Frauen (ca. 33.000) wesentlich höher als bei Männern (ca. 15.000) und stellte Platz 3 der Todesursachenstatistik in Deutschland im Jahre 2007 dar (21). Die häufigsten Todesursachen sind hierbei der plötzliche Herztod (plötzlich und unerwartet eingetretener Tod kardialer Ursache, meist aufgrund

tachykarder Herzrhythmusstörungen, seltener Asystolie) und refraktäres Pumpversagen.

Es existieren unterschiedliche Ansätze zur Abschätzung der Prognose, z.B. der „Heart Failure Survival Score“ (HFSS) (22), der „Metabolic, Functional and Hemodynamic Score“ (MFH-Score) (23) oder das Seattle Herzinsuffizienzmodell (24). Die Lebenserwartung verringernde Faktoren sind hohes Alter, männliches Geschlecht, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), höhere NYHA-Klasse, arterielle Hypotension, akute sowie chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hyponatriämie oder kognitive Beeinträchtigungen (25). Eine Beeinträchtigung der Insulinsensitivität gilt hierbei als unabhängiger Risikofaktor für eine gesteigerte Mortalität bei chronischer CHI ohne das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus (26). Um mittels Therapieoptimierung die Prognose zu verbessern, ist es von enormer Wichtigkeit, mit geeigneten Methoden das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von Patienten richtig einzuschätzen.

1.3 Kriterien zur Selektion von Kandidaten zur Herztransplantation

Nach Ausschöpfung nicht medikamentöser, pharmazeutischer und rhythmischer (Schrittmacher, ICD, CRT) Therapien steht im Endstadium der Erkrankung die Herztransplantation (HTx) zur Verfügung. Die Entwicklung objektiver Kriterien für die Selektion von Herztransplantationskandidaten erreicht zunehmende Bedeutung vor dem Hintergrund, dass die Zahl potentieller Empfänger trotz limitierter Spenderorgane zunimmt (22; 27). Die Prognose von Patienten mit CHI muss möglichst exakt vorhergesagt werden, damit zur richtigen Zeit die korrekte Therapieentscheidung getroffen werden kann. Hierbei sind die Patienten für eine HTx auszuwählen, deren Überlebenswahrscheinlichkeit ohne HTx geringer ausfällt als mit HTx. Die mittlere Wartezeit auf der Transplantationsliste für die rein elektive HTx beträgt 352 ± 180 Tage, für „high-urgency“- (HU) gelistete Patienten ergibt sich eine mittlere Wartezeit von $18,3 \pm 17,7$ Tage (28; 29). In Deutschland werden zur Zeit fast alle HTx aufgrund des Organmangels bei HU gelisteten Patienten durchgeführt (30). Deshalb ist die richtige Selektion der Kandidaten für eine HTx von äußerster Wichtigkeit. Hier ergibt sich jedoch die Frage, ob HU-Patienten eine schlechtere Prognose haben, als elektive Patienten.

Eine Studie aus Heidelberg zeigt diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeiten nach HTx für diese beiden Gruppen (29).

Seit Jahren gilt die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung als Goldstandard für körperliche Fitness (31) und ist einer der wichtigsten Mortalitätsprädiktoren bei CHI. Eine maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 , maximal wird hier im Sinne von peak VO_2 gebraucht) < 14 ml/min/kg Körpergewicht (KG) oder peak $VO_2 < 12$ ml/min/kg bei Patienten, die Betablocker erhalten, bzw. eine VO_2 an der anaeroben Schwelle (VO_2AT) < 11 ml/min/kg in Kombination mit einer Atemeffizienz (VE/VCO_2 -slope) > 34 gilt als bester Prädiktor der Mortalität über 6 Monate (32). Die Leitlinien der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation bestätigen diese Daten. Auch hier gilt eine peak $VO_2 < 14$ ml/min/kg KG als akzeptierte Indikation zur HTx (33). In den letzten Jahren wurde jedoch die medikamentöse Therapie mit β -Blockern von Herzinsuffizienzpatienten breitflächig umgesetzt. Die Daten der meisten Studien, auf denen die zuvor zitierten Goldstandards und Leitlinien beruhen, beinhalten jedoch keine Patienten, die β -Blocker erhielten (22; 33), was jedoch einen Einfluss auf die VO_2 haben kann.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass weitere Parameter, die die Hämodynamik widerspiegeln und mittels nicht-invasiver Herzzeitvolumenmessung bestimmt werden können, eine höhere prognostische Aussagekraft besitzen. Hierzu gehören Parameter wie das Herzminutenvolumen („cardiac output“, CO), „cardiac power output“ (CPO = $CO \times$ mittlerer arterieller Druck (MAP) / 451) oder die kardiale (CO-) Reserve (CO bei Maximalbelastung – CO in Ruhe) (34; 35). Begründbar könnte dies damit sein, dass die peak VO_2 auch durch nicht-kardiale Faktoren wie Alter, Geschlecht, Motivation, Anämie, Adipositas und muskuläre Dekonditionierung beeinflusst wird (22). Studien zeigen eine hohe Korrelation von maximalem CO und maximaler VO_2 , sodass nähere Untersuchungen dieses Faktors im Zusammenhang mit der HTx erfolgen sollten (36; 37).

In einer von Wilson et al. (38) durchgeführten Untersuchung an 64 Patienten, die bezüglich HTx evaluiert wurden, hat man herausgefunden, dass 44 % der Patienten mit einem peak $VO_2 < 14$ ml/min/kg einen normalen Anstieg des invasiv gemessenen CO unter Belastung aufwiesen, wohingegen 33 % der Patienten mit einem

peak $VO_2 > 14$ ml/min/kg ein stark eingeschränktes maximales CO hatten. Es wurde deshalb vorgeschlagen, weitere invasive hämodynamische Parameter in Kombination mit der VO_2 in die Auswahlkriterien zur HTx einzubeziehen. Mancini et al. (1996) führten daraufhin eine Studie an 65 bezüglich HTx evaluierten Patienten nach gleichem Protokoll durch und fanden eine Korrelation zwischen peak VO_2 und maximalem CO (22). Weitere Studien zeigen ähnliche Zusammenhänge (36; 37). Im Zuge der heute möglichen nicht-invasiven Bestimmung der Hämodynamik ist eine Reevaluierung dieser Ergebnisse von steigendem Interesse, insbesondere bei Patienten, bei denen maximale VO_2 und maximales CO nicht korrelieren.

1.4 Indikationen zur Durchführung einer Spiroergometrie

Allgemeine Indikationen zur Durchführung einer Spiroergometrie sind die Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, die Abklärung von Dyspnoe und die Therapiekontrolle von pulmonalen und kardialen Erkrankungen. Es kann zwischen kardialer und pulmonaler Limitation bei belastungsinduzierter Dyspnoe differenziert sowie eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit unklarer Ursache abgeklärt werden (39-41). Bei der Therapie von Diffusionsstörungen ist sie insbesondere zur Verlaufsbeobachtung nützlich, außerdem zur Bestimmung der kardiopulmonalen Belastbarkeit vor operativen Eingriffen und zur Kontrolle des Trainingszustandes in der Sportmedizin (40-42). Nach den Richtlinien der ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) wird die Überprüfung der Leistungsfähigkeit und Effektivität einer Therapie bei Patienten mit CHI, die für eine HTx evaluiert werden, als Klasse-I-Indikation zur Verwendung einer Spiroergometrie angesehen (43; 44).

1.5 Bedeutung der Spiroergometrie für Patienten mit Herzinsuffizienz

Aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit CHI ist es besonders wichtig, Patienten mit hohem Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zu erkennen, um eine individuell optimierte/bestmögliche Therapie und persönliche Beratung durchzuführen, da dies zu einer erheblichen Prognoseverbesserung führt (4; 6; 25). Belastungsuntersuchungen sind eine geeignete Methode, die Schwere der Erkrankung und die Prognose abzuschätzen, sowie die Effizienz einer Therapie zu kontrollieren (2; 45). Da Patienten mit CHI bei Belastung am meisten beeinträchtigt sind und der primäre Defekt in einem

Verlust der Herzleistung unter Belastung liegt, muss man annehmen, dass Parameter, die die Pumpschwäche des Herzens direkt oder indirekt abbilden, eine kausale Beziehung zur Prognose aufweisen. Viele unter Belastungsbedingungen erhobene kardiopulmonale Parameter sind in diesem Zusammenhang untersucht worden (35).

1.5.1 Leistungsparameter

Parameter, die die Herzleistung indirekt abbilden, gelten als aussagekräftige Prädiktoren der Prognose (46), vor allem bei Patienten mit systolischer Pumpfunktionsstörung (35). Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, also erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion ($LVEF \geq 45\%$) (2), wurden jedoch von nahezu allen großen klinischen Studien ausgeschlossen (47; 48), was den Aussagewert bei diesem Kollektiv deutlich limitiert. Eine Übersicht dieser Parameter liefert Tabelle 1.

Parameter	Einheit
Peak VO_2 /kg KG	ml/min/kg
VO_2 an AT	ml/min/kg
Kohlendioxidabgabe (VCO_2)	l/min
Sauerstoffpuls (VO_2 /HR)	ml
Ventilatorisches Äquivalent für O_2 (VE/VO_2)	l/min
Ventilatorisches Äquivalent für CO_2 (VE/VCO_2)	l/min
Atemeffizienz (VE/VCO_2 -slope)	

Tabelle 1: Leistungsparameter

Parameter, die die Herzleistung direkt abbilden, wie CO, bekamen in den letzten Jahren eine steigende prognostische Bedeutung. Sie stellen jedoch ein Problem dar, da sie traditionell mittels Swan-Ganz-Katheter invasiv erfasst werden, was unter Belastung risikobehaftet und teuer ist (49). In Anbetracht der Tatsache, dass die Möglichkeit der nicht-invasiven Messung des CO mittels Inertgasrückatemmethode (IGR) im Rahmen der Spiroergometrie noch weitgehend neu ist, hat dies noch keinen Einzug in die Routinediagnostik gefunden.

1.5.2 Hämodynamik

Hämodynamische Werte, die nicht-invasiv während einer Spiroergometrie erhoben werden können, sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Parameter	Einheit
“cardiac output” (CO)	l/min
kardialer Index (CI)	l/min/m ²
Pulmonaler Blutfluss (PBF)	l/min
“cardiac power output” (CPO)	Watt
CO-Reserve	l/min
Schlagvolumen (SV)	ml
Schlagindex (SI)	ml/m ²
„circulatory power“ (CP, $VO_2 \cdot MAP$)	ml/min/kg * mmHg

Tabelle 2: Hämodynamikvariablen

Diese Parameter spiegeln das Zusammenwirken des Systems aus Herz-Kreislauf-Lunge-Muskeln in Ruhe und unter Belastung wider (siehe Abbildung 1). Neuere Untersuchungen zeigen, dass ihr prognostischer Wert höher liegt als der auf die peak VO_2 fokussierten Untersuchungen (49; 50).

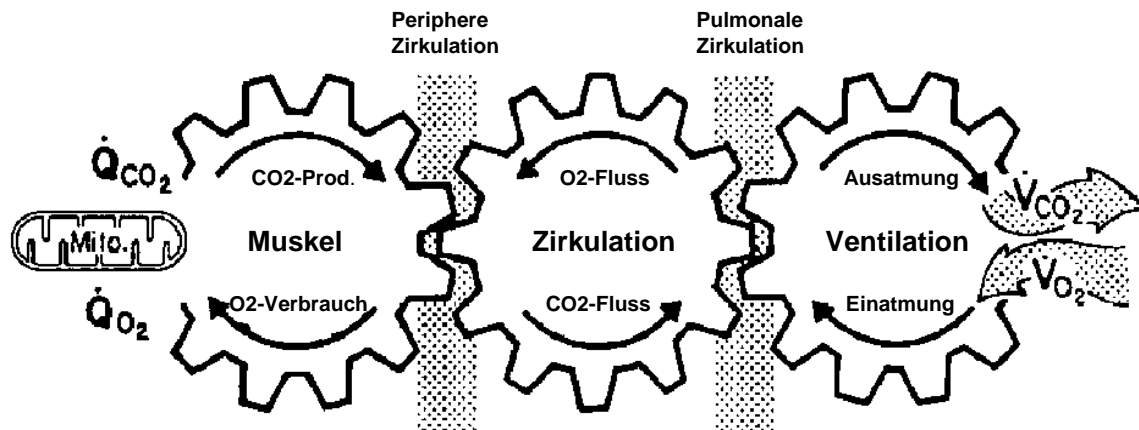


Abbildung 1: O₂- und CO₂-Kinetik bei Belastung

Dargestellt ist der Weg der O₂-Aufnahme über die Lungen, der Transport über den Kreislauf zu den Muskeln und die dortige Verbrennung in den Mitochondrien sowie der umgekehrte Abtransport von CO₂.

Q_{O_2} ist die Sauerstoffspannung, Q_{CO_2} die Kohlendioxidspannung im Gewebe

In einer von Wilson et al. (35) durchgeführten Langzeitstudie bei Patienten mit stabiler CHI wurde der prognostische Wert hämodynamischer Parameter, die unter Ruhe und unter Belastung nicht-invasiv gemessen wurden, untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die CO-Reserve der beste Prognosefaktor bezüglich Mortalität bei dieser Population ist, neben anderen prädiktiven Parametern wie peak VO_2 , Belastungsdauer, CPO-Reserve, peak circulatory power, peak CO und peak CPO. Die Messung des CO in dieser Studie wurde über Kohlendioxid (CO₂) als blutlösliches Gas realisiert, welches eine Auswaschzeit von 2 bis 3 Minuten aufweist, so dass zwischen zwei Messungen des CO ca. 4 Minuten liegen müssen. Da nicht gleichzeitig kontinuierlich Atemzug für Atemzug die Atemgase und CO gemessen werden konnten, waren zwei getrennte Belastungstests zur Bestimmung von peak VO_2 und des maximalen CO notwendig. Dies könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, da die Dauer für zwei Messungen des CO mindestens 4 Minuten beträgt und die erreichte Arbeitslast etwas geringer ausfiel (35).

Im klinischen Alltag spielen diese Ergebnisse jedoch eine untergeordnete Rolle, da bei einer Routinebelastungsuntersuchung ausschließlich Atemzug-für-Atemzug („Breath-by-Breath“) -Messungen durchgeführt werden. Die nicht-invasive Messung der

Hämodynamik mittels IGR wurde in einigen Studien an gesunden und an kranken Personen validiert, indem die IGR-Methode sowohl mit dem Swan-Ganz Katheter (direkte Fick Methode, Goldstandard) als auch mit der Thermodilutionsmethode in Ruhe und unter Belastung verglichen wurde (51-54). Hierbei zeigte sich, dass zwischen den Messergebnissen des CO bei den drei unterschiedlichen Methoden statistisch signifikante hohe Übereinstimmungen bestehen (51; 52).

1.6 Etablierung der neuesten Generation der Spiroergometrie in der Klinik

Das Spiroergometriegerät Innacor™ der dänischen Firma Innovision A/S (s. Abb. 2) ist in der Lage, sowohl eine Spiroergometrie mit Atemzug-für-Atemzug-Messung durchzuführen, als auch nicht-invasiv das CO in Ruhe und unter Belastung zu bestimmen. Die Methode der nicht-invasiven Messung des CO wurde wie oben angeführt an einigen wenigen Patientenkollektiven validiert. Da diese Methode im Gegensatz zu invasiven Verfahren keine zusätzlichen Risiken birgt, bietet sie sich für einen stärkeren Einsatz in der Klinik an.



Abbildung 2: Spiroergometriegerät Innacor™

Für das Verständnis der Methodik und die fehlerfreie Bedienung des oben genannten Gerätes ist eine intensive Lernkurve erforderlich. Der Patient muss gut eingewiesen werden, um den Atemkommandos ordentlich Folge leisten zu können, da die Testgase gleichmäßig von der Lunge aufgenommen werden müssen, was man an dem Verlauf der Kurven für die einzelnen Gase kontrollieren kann. Des Weiteren ist eine intensive Einarbeitung in die Interpretation der Daten und Graphiken erforderlich. Zur Einführung in die klinische Routine wurde das Gerät zunächst an Mitarbeitern der Klinik getestet. Erst wurden ausschließlich vielfache Ruhemessungen durchgeführt, die dann am Patienten angewendet wurden. Danach begann die Durchführung von Belastungsuntersuchungen erst an Mitarbeitern, später am Patienten.

1.7 Messgrößen

Messgrößen der Untersuchung und Variablen der funktionellen Belastung sowie der Hämodynamik sind in Tabelle 1 und 2 (s. oben) dargestellt. Zusätzlich zu diesen Leistungsvariablen wird zur Erfassung der allgemeinen Leistungsfähigkeit die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Blutgase sowie die maximal erreichbare Ventilation (maximal voluntary ventilation, MVV) aufgezeichnet. Interpretiert werden die Messergebnisse mit Hilfe der 9-Felder-Graphiken von Wasserman (s. Abb. 3). Hämodynamische Parameter, die bei der IGR erhoben werden können, sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

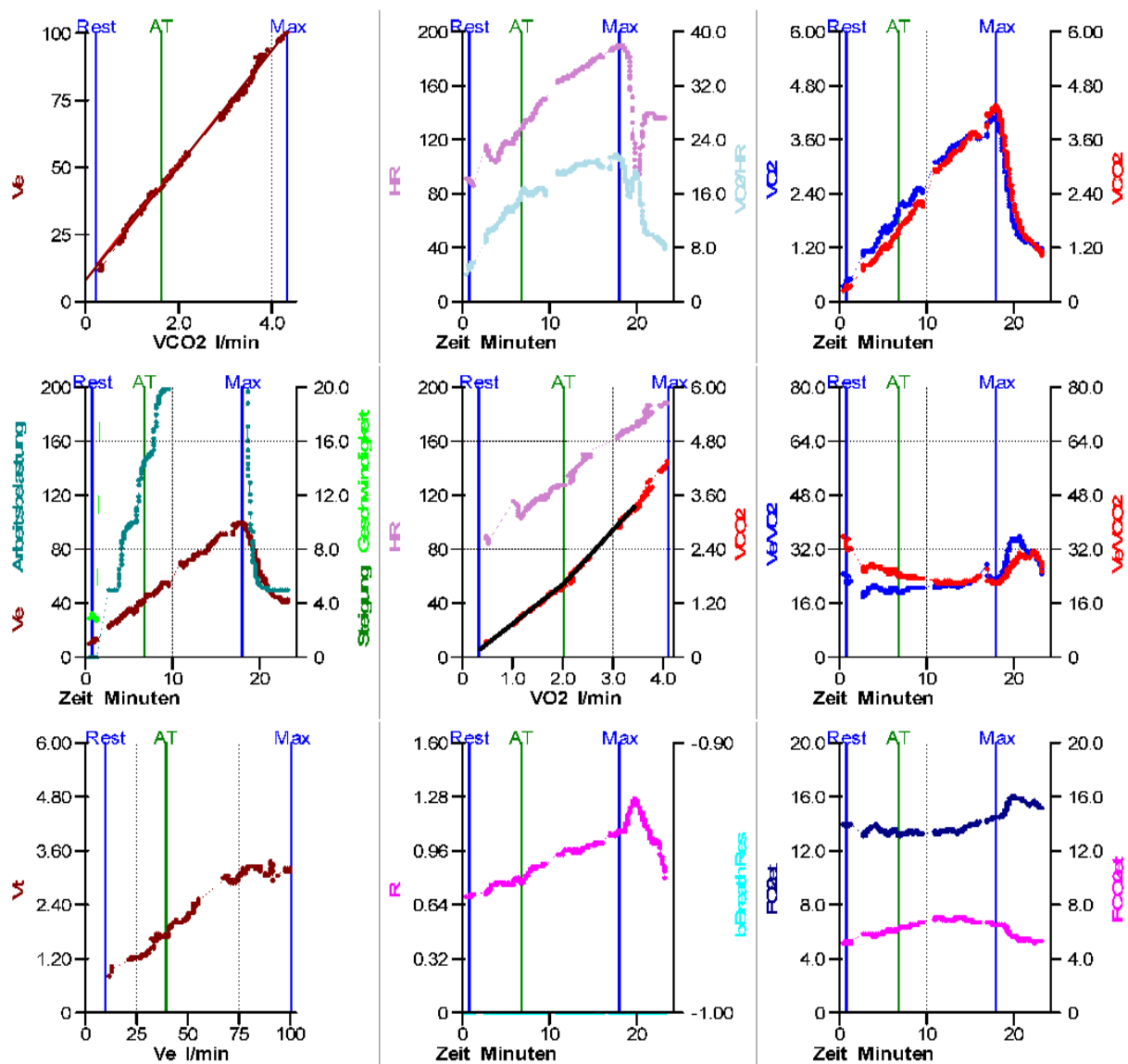


Abbildung 3: Wassermans 9-Felder-Tafel (von links nach rechts fortlaufend)

Hierbei gelten als kardiale Funktionsgrößen die Herzfrequenz (HF), die Herzfrequenz-Reserve („heart rate reserve“, HRR), der Sauerstoffpuls (VO_2/HF), das Blutdruckverhalten, sowie die peak VO_2 . Diese finden sich in den Panels 2 bis 5 der Wasserman 9-Felder-Graphiken.

Als pulmonale Funktionsgrößen gelten die Atemreserve, die Fluss-Volumen-Kurve, die alveolo-arterielle O_2 -Differenz sowie der Totraum, abgebildet in den Panels 1, 4 und 7. Die Panels 6 und 9 spiegeln den Gasaustausch wider (Atemäquivalente und endtidale Atemgase) (55-57).

2. Herleitung der Fragestellung

2.1 Hypothese

Die nicht-invasive Messung hämodynamischer Parameter mittels IGR während Belastungsuntersuchungen kann in die klinische Routine etabliert werden und bietet einen zusätzlichen Nutzen bei der Evaluierung von Patienten mit CHI. Die Mehrzahl der Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion in Ruhe sind in der Lage, diese unter Belastung adäquat zu steigern.

2.2 Fragestellung

Zunächst wurde untersucht, ob die IGR in der klinischen Routine einsetzbar ist. Weiterhin sollte die Frage geklärt werden, ob zusätzliche Messgrößen der Hämodynamik die klinische Schwere der Erkrankung besser abbilden können. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Belastungstests bei Patienten mit CHI unterschiedlicher Ätiologie durchgeführt, um die direkte hämodynamische Reaktion unter Belastung bei eingeschränkter und normaler peak VO_2 zu ermitteln. Die Assoziation der herkömmlichen Atemgasanalyse mit Rückatmungstests wurde durch Prüfen des Zusammenhangs von Sauerstoffaufnahme, Atemeffizienz und „circulatory power“ mit dem Herzzeitvolumen und „cardiac power output“ untersucht. Schließlich sollte untersucht werden, ob Patienten mit eingeschränkter Herzleistung in Ruhe diese unter Belastung adäquat steigern können.

3. Materialien und Methoden

3.1 Spiroergometer

Zur Durchführung der Spiroergometrie wurde das „Point-of-Care-Gerät“ Innocor™ (Gewicht: 8 kg) der dänischen Firma Innovision A/S getestet. Innocor läuft unter dem Windows XP-systemintegrierten Betriebssystem auf einem Einplatinen-Computer. Das Gerät wird über eine Touchscreen-Schnittstelle bedient, zum Aufrufen von Funktionen berührt man direkt den Bildschirm (s. Abb. 2).

3.1.1 Aufbau des Systems

Das Innocor System besteht aus dem Innocor Messgerät und der zugehörigen Rückatmungs-Ventileinheit („rebreathing valve unit“, RVU). Auf der Frontseite des Gerätes befindet sich der Farb LCD Sensorbildschirm, über den das Gerät per Touchscreen bedient wird. An der Rückseite befindet sich die Gasflasche für das Bolusgas (94 % Sauerstoff, 5 % Lachgas, 1 % Schwefelhexafluorid), mit 0,15 Liter à 124 bar, der Stromanschluss und Hauptschalter, Datenkabelanschlüsse (USB, RJ45) sowie ein Ausgang für die Kühlluft. Seitlich liegt der Kühlluft eintritt sowie Patientenanschlüsse (Gasanalysatorprobenzulauf, Pulsoximeter-Anschluss, nicht-invasiver Blutdruck-Anschluss). Die RVU besteht aus einem Gasschlauch zur Probenentnahme, dem Durchflussmesser (Pneumotachometer), Atemfilter zum Schutz vor Bakterien und Viren, der Rückatmungs-Anschlussstelle und dem Rückatmungsbeutel sowie der Pro-Atemzug-Anschlussstelle für die Frischluftzufuhr.

3.1.2 Photoakustischer Gasanalysator

Der photoakustische Gasanalysator verwendet das Prinzip der photoakustischen Spektroskopie (PAS) und misst die Konzentrationen von Lachgas (N_2O), Schwefelhexafluorid (SF_6) und CO_2 . Für medizinische Untersuchungen sind von besonderem Interesse Gase, die spezifische Wellenlängen von infrarotem Licht durch Molekülbindung absorbieren, mit Ausnahme von monoatomaren Gasen, Edelgasen, Sauerstoff und Stickstoff. Absorption von Licht bedeutet Absorption von Energie und verursacht eine Erhitzung der Gase und somit einen Druckanstieg. Durch Pulsation der auf das Gas gerichteten Energie wird ein intermittierender Druckanstieg erzeugt, so dass Druckimpulse entstehen. Durch Auswahl der Pulsationsfrequenz im hörbaren Bereich (150-350 Hz) können die Druckschwankungen in akustische Signale umgewandelt werden, was mit einem Mikrofon erfasst wird. Die Amplituden dieser Oszillationen sind zur Gaskonzentration proportional. Deshalb können für medizinische Zwecke mittels photoakustischer Spektroskopie alle Gaskonzentrationen außer Sauerstoff bestimmt werden. Die Messbereiche des photoakustischen Gasanalysators liegen zwischen 0-2,5 % bei N_2O , zwischen 0-0,5 % bei SF_6 und zwischen 0-10 % bei CO_2 mit einer Messgenauigkeit von +/- 1 %. Die Abtastfrequenz beträgt 100 Hz (1/3 für Datenspeicher und -berechnungen) mit einer Probenflussrate von 120 ml/min. Der PAS-

Gasanalysator ermöglicht die IGR-Methode ohne Verwendung eines Massenspektrometers.

3.1.3 Pneumotachometer

Der Atemfluss wird mittels eines Differentialdruck-Durchflussmessers (Pneumotachometer, s. Abb. 4) gemessen, der zwischen dem Rückatmungs-Ventilapparat und dem Patienten platziert ist. Der Durchflussmesser umfasst einen Filter, der an jeder Seite einen Druckausgang besitzt. Durch Messung des Druckverlustes über den Filter kann der Fluss kalkuliert werden.

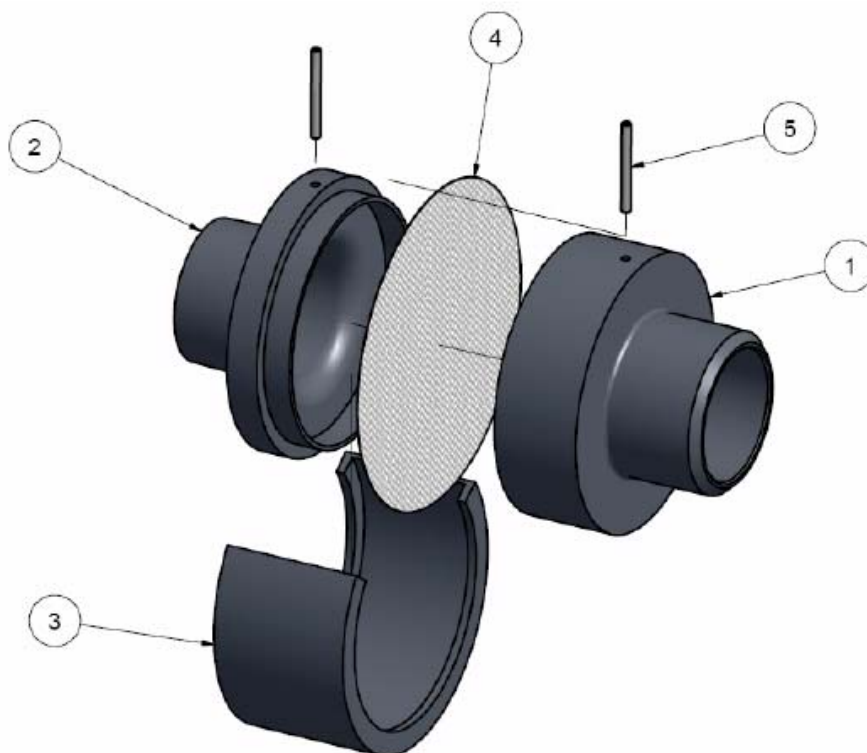


Abbildung 4: Pneumotachometer

- 1 und 2: Halterungen des Filters
- 3: Schließring
- 4: Filter
- 5: Halterungsstifte

Die Berechnungen des Gasaustausches werden für jeden Atemzug zwischen den Rückatmungstests online ausgeführt. Der Messbereich des Durchflussmessers beträgt

+/- 15 l/s mit einer Messgenauigkeit von +/- 2 % (relativ) oder +/- 20 ml/s (absolut). Die Abtastfrequenz beträgt 100 Hz mit einem Tiefpassfilter von 18 Hz.

3.1.4 Sauerstoffsensor

Die Messung des Sauerstoffgehalts der Atemluft erfolgt über einen Sauerstoffsensor der Firma Oxigraf Inc. US. Der patentierte Oxigraf-Sensor benutzt die Laserdioden-Absorptionsspektroskopie im sichtbaren Bereich ähnlich der Absorptionsmethode, die benutzt wird, um N₂O, SF₆ und CO₂ im infraroten Spektrum zu messen. Allerdings absorbiert Sauerstoff infrarotes Licht im sichtbaren Bereich (760 nm), wo es keine Interferenz oder Absorption durch andere Gase gibt. Außerdem sind die Emissionsbreite des Lasers und die Absorptionsbreite des Sauerstoffs sehr eng, kleiner als 0,01 nm, verglichen mit etwa 100 nm Adsorptionsbreite für CO₂ bei atmosphärischem Druck. Der reine Spektrallaser ist thermisch genau auf die Absorptionsbreite von Sauerstoff abgestimmt. Wenn die Sauerstoffkonzentration ansteigt, wird die Lichtintensität durch stärkere Absorption abgeschwächt. Die Antwort des Spektroskops variiert linear zur Sauerstoffkonzentration. Der Messbereich des Sauerstoffsensors beträgt 5-100 % mit einer relativen Genauigkeit von +/- 1 %. Die Flussabtastrate beträgt 120 ml/min bei einer Abtastfrequenz von 100 Hz (1/3 für Datenspeicher und -berechnungen) und einer Anstiegszeit kleiner als 170 ms.

3.1.5 Kalibrierung

Jeweils einmal arbeitstäglich muss eine Kalibrierung der Umgebungsfaktoren, des Pneumotachometers sowie der Gasflussverzögerung vorgenommen werden. Eine Kalibrierung des Gasanalysators wird vom Hersteller einmal im Jahr durchgeführt. Die aktuelle Umgebungstemperatur (10-40°C), relative Luftfeuchtigkeit (max. 80 % ohne Kondensation bei 30°C) sowie Luftdruck werden mit einer herkömmlichen Wetterstation erfasst. Zur Kalibrierung der Durchflussrate des Durchflussmessers wird eine auf 3 Liter kalibrierte Eichspritze, welche mit der RVU verbunden wird, verwendet. Diese muss insgesamt fünf Mal (2 x langsam, 2 x mittel, 1 x schnell) gefüllt und wieder geleert werden, um verschiedene Durchflussraten zu simulieren. Die neu gewonnenen Diameter müssen in einem Bereich zwischen 0,9 und 1,1 liegen, andernfalls muss die Kalibrierung wiederholt werden. Die Gasflussverzögerung wird kalibriert, indem der

Bediener über die RVU eine Schnappatmung simuliert und 11 Mal langsam aus- und darauf sehr schnell einatmet. Das Einatmen muss deshalb schnell erfolgen, um eine genaue Bestimmung der Gasflussverzögerung zu erhalten. Die Verzögerungen sollten von einem Tag zum nächsten nicht mehr als 20-40 ms abweichen, wenn die gleiche Luftprobenzuleitung verwendet wird. Die Kalibrierung der Gasflussverzögerung ist von entscheidender Bedeutung – schon ein Fehler von 25 ms kann einen Fehler von 5 % bei den VO_2 - und VCO_2 -Ergebnissen bedeuten.

3.2 Laufband

Für die Belastung des Patienten wurde das Laufband-Ergometer quasar med 4.0 der deutschen Firma h/p/cosmos verwendet. Dessen Anwendungsbereiche erstrecken sich auf die Bereiche Sport, Sportmedizin, Kardiologie, Stress-Test und Rehabilitation. Die Lauffläche misst 170 cm Länge und 65 cm Breite. Die maximale Geschwindigkeit beträgt 25 km/h mit einem maximalen Steigungswinkel von 28 %. Das Laufband kann über ein Display sowohl manuell bedient, als auch vom Innocor direkt gesteuert werden. Als Sicherung für den Patienten gegen Sturz diente ein Sicherheitsbügel mit Fallstop-Zugleine und Brustgeschirr-Gurtsystem.

3.3 EKG-Gerät

Während der Untersuchung wird kontinuierlich ein 12-Kanal EKG abgeleitet. Hierzu wurde das Gerät der Firma GE Medical Systems mit dem Programm CardioSoft und dem Elektroden-Applikationssystem KISS (Kabel-Integriertes-Saug-System) benutzt. Letzteres erhöht den Halt der Elektroden unter Belastung. Die Daten wurden sowohl online gespeichert, als auch automatisch zu jeder Belastungsstufe oder manuell bei Auffälligkeiten ausgedruckt.

3.4 Notfallausrüstung

Obwohl kardiopulmonale Belastungstests grundsätzlich eine sichere Untersuchungsmethode darstellen, sind geringe Risiken und Komplikationen dokumentiert. Aus diesem Grund ist es laut Leitlinien erforderlich, eine

Notfallausrüstung vor Ort zu haben (58). Zu diesem Zweck steht für die Spiroergometrie ein „Life Pack“ mit Defibrillator sowie ein Notfallkoffer mit Medikamenten zur Verfügung.

3.5 Durchführung

3.5.1 Nicht-invasive Messung der Hämodynamik

Die nicht-invasive Messung des CO basiert auf einer pulmonalen Gasaustauschmethode, der sogenannten Inertgasrückatmung (IGR). Folgende Studien haben diese Methode bisher wissenschaftlich geprüft und belegt (51-54):

Autor	Krankheit	Untersuchungsmethode	Ergebnis
Agostoni et al. 2005 (51)	CHI	IGR Direkte Fick Methode Thermodilution	Keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Messergebnissen
Dong et al. 2005 (52)	kardiologische Patienten, die Herzkatheteruntersuchung bekamen	IGR Echokardiographie Thermodilution linksventrikuläre Radiographie	Hohe Korrelation zwischen IGR/Thermodilution, keine zwischen IGR/Echokardiographie bzw. linksventrikulärer Radiographie
Gabrielsen et al. 2002 (53)	CHI, pulmonale Hypertension	IGR Direkte Fick Methode Thermodilution	Ohne signifikante Shunts IGR vergleichbar mit Thermodilution und direkter Fick Methode
Liu et al. 1997 (54)	gesunde Probanden	IGR Direkte Fick Methode	Kein statistisch signifikanter Unterschied

Tabelle 3: Validierungsstudien zur nicht-invasiven Hämodynamik mittels IGR

Das Funktionsprinzip basiert darauf, dass der Patient in Ruhe und während der Belastung über einen Zeitraum von 20-30 Sekunden (vier Atemzüge) ein Gasgemisch (Bolusgas) aus blutlöslichen und blutunlöslichen Anteilen in einem geschlossenen System ein- und ausatmet (Rückatmung). Das rückgeatmete Gasgemisch besteht aus

mit Sauerstoff angereicherter Raumluft und dem blutlöslichen Lachgas (N_2O , 0,5 %) und dem blutunlöslichen Schwefelhexafluorid (SF_6 , 0,1 %). N_2O löst sich im Blut und wird nach Einatmung während der Lungenpassage vom fließenden Blut aufgenommen. Die Absorptionsrate des aufgenommenen Gases ist dabei direkt proportional zum Blutfluss (pulmonary blood flow, PBF), welcher wiederum bei nicht signifikantem Shunt dem CO entspricht. Das bedeutet, je höher der PBF ist, desto schneller ist die Auswaschung (Steigung der gemessenen Gaskurve) des N_2O , welches mit dem Blut wegfließt. Ist ein Shunt vorhanden, was vom Gerät über die aktuelle Hämoglobin (Hb)-Konzentration berechnet wird (siehe unten), erhöht sich das CO um die Größe des Shunts. SF_6 hingegen ist blutunlöslich und verbleibt somit in den luftgefüllten Sektionen der Lunge. Die Messung der Konzentration von SF_6 wird benutzt, um Lungenvolumina wie das end-expiratorische Lungenvolumen und die funktionelle Residualkapazität zu bestimmen. Die Gasanteile werden während der kurzen Messdauer kontinuierlich und gleichzeitig am Mundstück gemessen. Die Konzentrationen der beiden inerten Gase sowie von CO_2 werden mit einem photoakustischen Gasanalysator bestimmt und der Sauerstoff mittels eines O_2 -Sensors mit Laserdioden-Absorptionsspektroskopie. Der Rückatmungstest kann als Einzeltest im Ruhezustand oder unter Belastung durchgeführt werden. Da die Auswaschzeit des Lachgases aus dem Blut ca. drei Minuten benötigt, muss diese Zeitspanne zwischen den einzelnen CO Messungen eingehalten werden.

3.5.2 Rückatmungstest („Rebreathing“)

Der Patient setzt eine Nasenklammer oder Atemmaske auf, aus der keine Luft entweichen darf und atmet spontan durch den Mund in ein Mundstück mit Bakterien-/Virenfilter Raumluft ein und aus. Am Ende der Ausatmung wird ein Ventil am Mundstück geschlossen. Ab diesem Zeitpunkt atmet der Patient über 10-20 Sekunden innerhalb des geschlossenen Systems in einen Rückatembeutel, der das oben beschriebene Bolusgas enthält, ein und aus. Nach dieser Messzeit wird der Test durch Öffnen des Mundstückventils beendet, der Patient atmet wieder die umgebende Raumluft, die „Breath-by-Breath“-Atemgasanalyse wird fortgesetzt. Der Patient wird dazu angehalten, während der Rückatmung mit einer Atemfrequenz von wenigstens 20 Atemzügen pro Minute (bei Belastung auch mehr) den Beutel vollständig zu leeren, damit eine optimale

Aufnahme der Gase gewährleistet ist. Parameter, die bei einem Rebreathing erhoben werden, sind in Tabelle 4 dargestellt:

Parameter	Einheit
Herzzeitvolumen (CO, Berechnung: siehe unten)	l/min
Kardialer Index (CI)	l/min/m ²
Pulmonaler Blutfluss (PBF)	l/min
Lungenvolumen (VL)	l
Herzfrequenz (HF)	Schläge/min
Schlagvolumen (SV)	ml
Schlagindex (SI)	ml/m ²
Sauerstoffaufnahme (VO ₂)	l/min oder ml/min/kg
Arterielle Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	%
Sauerstoffsättigung im gemischt-venösen Blut (SvO ₂)	%
Arterio-Venöse Sauerstoffdifferenz (A-V O ₂)	%
Shuntfraktion	%

Tabelle 4: Variablen des Rückatmungstests

Berechnung des CO:

$$CO = PBF + Q'_s \text{ [l/min]}$$

mit CO = Herzzeitvolumen

PBF = pulmonaler Blutfluss

Q'_s = Shuntvolumen [l/min]

Ficksches Prinzip:

$$CO = \frac{VO_2}{C_aO_2 - C_vO_2} \quad [l/min]$$

mit VO_2 = Sauerstoffaufnahme [l/min]

C_aO_2 = O_2 -Gehalt im arteriellen Blut

$$= 0,000139 * Hb * \% S_pO_2 \quad (59)$$

C_vO_2 = O_2 -Gehalt im gemischt-venösen Blut

Fick's Prinzip bezogen auf den pulmonalen Kreislauf:

$$PBF = \frac{VO_2}{C_cO_2 - C_vO_2}$$

mit C_cO_2 = O_2 -Gehalt im end-kapillären Blut

$$= 0,000139 * Hb * \% S_cO_2$$

$\% S_cO_2$ = end-kapilläre O_2 -Sättigung

$$= 98 \% \quad (\text{vorausgesetzt}) \quad (60; 61)$$

Diese drei Gleichungen enthalten drei Unbekannte, nämlich CO , Q'_s und C_vO_2 . Durch mathematische Umformung erhält man die Gleichung:

$$CO = \frac{1}{\frac{1}{PBF} + \frac{C_aO_2 - C_cO_2}{VO_2}} \quad [l/min]$$

Zur Berechnung des Herzminutenvolumens müssen sowohl das Pulsoximeter als auch der Sauerstoffanalysator installiert sein.

Zur Bestimmung der S_vO_2 , der $A-V-O_2$ sowie des Shunts, ist die vorherige Messung des Hämoglobinwertes erforderlich.

$$\% S_vO_2 = \% S_cO_2 - \frac{VO_2}{PBF * 0,000139 * Hb} \quad [\%]$$

mit $\% S_cO_2$ = endkapilläre O_2 -Sättigung

$$= 98 \% \quad (\text{vorausgesetzt}) \quad (60; 61)$$

$$\% A-V-O_2 = \% S_pO_2 - \% S_vO_2$$

$$\text{Shuntfraktion} = \frac{Q'_s}{CO} * 100 \%$$

$$\text{mit } Q'_s = CO * \left(1 - \frac{PBF}{CO} \right) * 100 \%$$

Weiterhin wird nach manueller Eingabe der systolischen (SYS) und diastolischen (DIA) Blutdruckwerte der mittlere arterielle Druck (MAP) in mmHg berechnet:

$$MAP = DIA + \frac{SYS - DIA}{3} \text{ [mmHg]}$$

3.5.3 Pro-Atemzug-Methode

Bei der „Breath-by-Breath“-Methode werden die Konzentrationen von Sauerstoff und Kohlendioxid bei jedem einzelnen Atemzug kontinuierlich im Ausatemungsgas aufgezeichnet. Durch zeitgleiche Messung des Atemflusses können Gasaustauschparameter wie VO_2 , VCO_2 und Atemfrequenz über die Zeit ermittelt werden. Diese Berechnungen beginnen bei Start des Belastungsprotokolls und enden mit Abbruch oder Abschluss und werden nur bei den Rückatmungstests zur Messung des CO unterbrochen. Parameter, die bei der Pro-Atemzug-Analyse direkt gemessen werden, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Parameter	Einheit
Sauerstoffaufnahme (VO_2)	l/min
Kohlendioxidabgabe (VCO_2)	l/min
Expiratorische Minutenventilation (V_E)	l/min

Tabelle 5: Parameter der Pro-Atemzug-Analyse

Die aus den Grundvariablen abgeleiteten Funktionsparameter sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Parameter	Einheit
VO ₂ /kg Körpergewicht	ml/min/kg
Respiratorischer Quotient (RQ)	
Alveoläre Ventilation (V _A)	l/min
Anatomischer Totraum (V _D)	l
Tidalvolumen (V _T)	l
Atemfrequenz	1/min
Endtidale Sauerstoffkonzentration (F _{O₂-et})	%
Endtidale Kohlendioxidkonzentration (F _{CO₂-et})	%
Ventilatorisches Äquivalent für O ₂ (VE/VO ₂)	l/min
Ventilatorisches Äquivalent für CO ₂ (VE/VCO ₂)	l/min
Sauerstoffpuls (VO ₂ /HR)	ml

Tabelle 6: abgeleitete Parameter der Pro-Atemzug-Analyse

3.5.4 Belastungsprotokoll

Das optimale Protokoll sollte eine Dauer von 6-12 Minuten nicht übersteigen, so dass der Patient in dieser Zeit ausbelastet werden muss (44; 62). Je nach Belastbarkeit des Patienten wurde das von nationalen und internationalen Leitlinien zur Belastungsuntersuchung auf dem Laufband empfohlene Bruce- bzw. das modifizierte Bruce-Protokoll verwendet (40; 41; 63). Da es Patienten gibt, für die auch das modifizierte Bruce-Protokoll zu anspruchsvoll ist, wurde ein einfaches Protokoll mit kontinuierlicher Steigung von 1 % und einer konstanten Geschwindigkeit von 1 km/h benutzt.

3.5.5 Untersuchungsablauf

Untersucht wurden 53 Personen mit CHI und eingeschränkter LVEF (n=12) sowie erhaltener LVEF (n=31) und Gesunde (n=10). Sie wurden zuvor nach den ESC-

Leitlinien diagnostiziert (2; 64). Die Untersuchungspopulation rekrutierte sich aus regulären Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, die sich in der Herzinsuffizienzprechstunde vorstellten. Die gesunden Probanden wurden zur Ausschlussdiagnostik überwiesen.

Alle Patienten wurden im Laufe des Vormittags zwischen 9 und 13 Uhr untersucht. Falls der Patient keinen Echokardiographiebefund vorwies, der jünger als drei Monate war, wurde er zunächst einem Herzultraschall unterzogen. Die LVEF, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser sowie die Herzvolumina wurden gemessen. Im Anschluss daran wurde eine Spirometrie durchgeführt, um eine signifikante pulmonale Limitierung auszuschließen. Bei den Patienten, die zusätzlich eine chronisch obstruktive Lunenerkrankung (COPD) aufwiesen, konnte so der Schweregrad der Erkrankung anhand der GOLD-Klassifikation erfasst werden. Zum Schluss wurde schließlich die Spiroergometrie durchgeführt. Es wurde hierbei individuell nach Befragung und Beobachtung des Laufens entschieden, welches Protokoll (s. o.) für den Patienten am besten geeignet ist. Zunächst wurde der Patient ausführlich über die Untersuchung und ihre Risiken aufgeklärt und mit der Maschine vertraut gemacht. Nach Anlegen der Gesichtsmaske, des EKGs und des Brustgurtes wurde manuell der Blutdruck gemessen und in 3-4 Demoversuchen das Rückatmungsmanöver mit entsprechenden Atemkommandos geübt, bis der Patient das Procedere verstanden hatte. Daraufhin wurde ein Ruherückatmungsmanöver durchgeführt, um danach mit der Atemgasanalyse in Ruhe zu beginnen bis sich alle Werte stabilisiert hatten. Dann wurde das Belastungsprotokoll gestartet. Mit jeder neuen Belastungsstufe wurde der Blutdruck gemessen. Wenn der RQ einen Wert von 0,85 überschritten hatte, wurde ein weiteres Rückatmungsmanöver durchgeführt, um einen CO-Wert nahe der anaeroben Schwelle zu erzielen. Nach klinischer und symptomatischer Einschätzung des Untersuchers wurde ca. eine Minute vor absoluter Erschöpfung ein letztes Rückatmungsmanöver durchgeführt, um so das maximale CO zu erfassen. Danach wurde eine ca. 5-minütige Erholungsphase in Stufe 1 des Belastungsprotokolls angeschlossen und weiterhin die Pro-Atemzug Werte erfasst sowie der Blutdruck kontrolliert.

Der Belastungsabbruch erfolgte entweder auf Wunsch des Patienten bei körperlicher Erschöpfung oder nach den gängigen Abbruch-/ und Ausbelastungskriterien für die Spiroergometrie (44; 58; 63).

Absolute Abbruchkriterien:

- akuter Brustschmerz/Angina Pectoris/Müdigkeit
- plötzlich auftretende Blässe oder Zyanose
- Koordinationsverlust, Ataxie, Schwindel, Präsynkope
- mentale Verwirrtheit
- extreme Dyspnoe
- ST-Strecken-Senkung $>$ als 0,1 mV oder ST-Hebung \geq 1,0 mm
- T-Wellen Inversion
- anhaltende ventrikuläre Tachykardie
- Abfall des systolischen Blutdrucks unter den Ruhewert oder unter $>$ 10 mmHg unter den höchsten Wert unter Belastung
- technischer Schwierigkeiten bei der EKG-Aufzeichnung oder Blutdruckmessung
- Wunsch des Patienten aufzuhören

Relative Abbruchkriterien:

- polymorphe und/oder wiederkehrende supraventrikuläre Arrhythmie
- anhaltende Extrasystolen, Bradyarrhythmien, Rechtsschenkel-Block, intraventrikuläre Leitungsverzögerung
- RQ $>$ 1,15 unter Belastung
- arterielle Hypertension ($>$ 250 mmHg syst.; $>$ 130 mmHg diast.)
- zunehmender Brustschmerz

Nach Beendigung der Untersuchung wurde der Patient noch zur subjektiven Stärke seiner Luftnot vor der Untersuchung und bei maximaler Belastung unter Verwendung der 10-stufigen Borg-Skala (65) befragt und dieses protokolliert.

Borg-Skala: Luftnot/Erschöpfung

0	überhaupt nicht (gerade wahrnehmbar)
0,5	sehr, sehr leicht
1	sehr leicht
2	leicht
3	mäßig
4	ziemlich
5	schwer
6	sehr schwer: 1. Stufe
7	sehr schwer: 2. Stufe
8	sehr schwer: 3. Stufe
9	sehr, sehr schwer (beinahe maximal)
10	maximal

Tabelle 7: Borg-Skala

3.5.6 Übungsphase

Wie bereits erläutert, bedarf die Durchführung dieser Untersuchung einer intensiven Lernkurve. Dazu war ein Kollektiv an Probanden nötig, welches sich aus Mitarbeitern rekrutierte. Zunächst wurden 30 Ruhemessungen durchgeführt, von denen nur 16 Messungen auswertbar waren. Anhand des Verlaufs der Graphiken für lösliches Gas, normalisierten Sauerstoff, normalisiertes lösliches Gas und unlösliches Gas lässt sich Wertigkeit der Untersuchung abschätzen. Die Kurven sollten dabei wie in Abb. 5 dargestellt verlaufen. Nachdem sowohl die Ruhe- als auch die Belastungsmessungen ohne wesentliche Fehler mit guter Kurvenqualität und adäquatem Verständnis durch die Probanden durchführbar waren, wurde die Untersuchung unter Belastungsbedingungen erprobt, was erneut Anfangsschwierigkeiten bereitete. Bei 18 Belastungstests ist es nur in 12 Fällen gelungen, ein maximales CO zu messen.

Nachdem auf diese Weise erste Erfahrungen mit dieser Untersuchungsmethode erworben wurden, wurde begonnen, Patienten aus der Herzinsuffizienzprechstunde der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité - Campus Virchow-Klinikum zu untersuchen. Auch hier war eine intensive Lernkurve erforderlich, da die für diese Untersuchungsmethode notwendigen Atemkommandos für kranke Menschen schwieriger zu befolgen sind. Aus diesem Grund war eine Vielzahl der Messungen, besonders bei maximaler Belastung, nicht auswertbar.

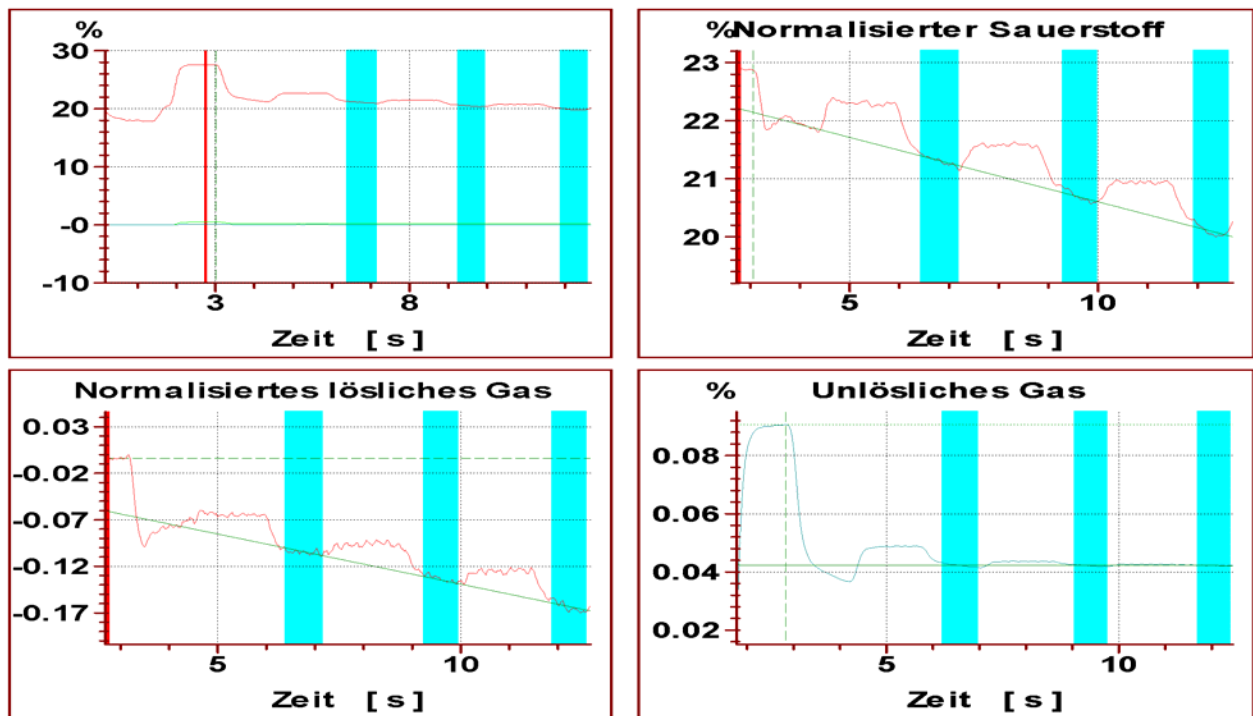


Abbildung 5: Kurven des Rückatmungstests

oben links: Sauerstoffrückatmungskurve: Spiegelt die VO_2 als Funktion der Zeit wider.

oben rechts: Rückatmungskurve für normalisierten Sauerstoff: Aufgrund der Abnahme des totalen systemischen Volumens (Lungenvolumen + Totraumvolumen + Residualvolumen des geleerten Beutels + Beutelvolumen) und um eine inkomplette Mischung der Gase zu kompensieren, werden die Sauerstoffkonzentrationen vor jeder Berechnung anhand von Änderungen der Konzentrationen des unlöslichen Gases korrigiert = normalisiert. Die Regressionslinie wird durch die Ausatmungspunkte gelegt.

unten links: Rückatmungskurve des normalisierten löslichen N_2O in semilogarithmischer Darstellung: Spiegelt die Aufnahme des normalisierten löslichen Gases als Funktion der Zeit wider. Die Steigung entspricht dem PBF.

unten rechts: Rückatmungskurve des unlöslichen SF_6 : Spiegelt die Aufnahme des unlöslichen Gases als Funktion der Zeit wider. Zur Berechnung des totalen systemischen Volumens und Lungenvolumens.

Für die neue Methodik der nicht-invasiven Hämodynamikmessung während der Spiroergometrie wurde ein eigener Befundbogen entwickelt, jeweils korrigiert für geschlechtsspezifische Unterschiede (s. Abb. 6).

Name		Größe		m
Vorname	männl.	Gewicht		kg
Geburtsdatum:		BMI		kg/m ²
Indikation:		Oberfläche		m ²
		Hb		g/dl
Parameter	Wert	Einheit	Sollwert	unteres Soll
Alter		Jahre		
Protokoll				
Belastungsdauer		min		
Hf_{Ruhe}		1/min		
Hf_{max}		1/min	220-Alter	200-Alter
RR_{Ruhe}		Torr	<140/85	
RR_{max}		Torr	<230/120	
max. O₂-Aufnahme (peakVO₂)		ml/min/kg		
Atemeffizienz (VE/VCO₂-slope)		/	25	<30
anaerobe Schwelle (VO ₂ AT)		ml/min/kg		
respiratorischer Quotient max		/	>1,05	
Herzminutenvolumen Ruhe		l/min		
Herzminutenvolumen AT		l/min		
Herzminutenvolumen max		l/min		
Schlagvolumen Ruhe		ml		
Schlagvolumen AT		ml		
Schlagvolumen max		ml		
Cardiac Index Ruhe		l/min/m ²		
Cardiac Index AT		l/min/m ²		
Cardiac Index max		l/min/m ²		
FVC		% Soll		
FEV1		% Soll		
FEV1%FVC		% Soll		

Abbildung 6: Befundbogen der Spiroergometrie mit nicht-invasiver Hämodynamik

Die Grenzen für die HF folgen den Empfehlungen der Leitlinie für Belastungsuntersuchungen der ACC/AHA (66). Zur Normwertermittlung für die peak VO₂ wurden hierbei Formeln von Jones (67) verwandt:

$$\text{Peak VO}_2 \text{ (Männer)} = 60 - (0,55 \cdot \text{Alter}) \text{ ml/kg/min}$$

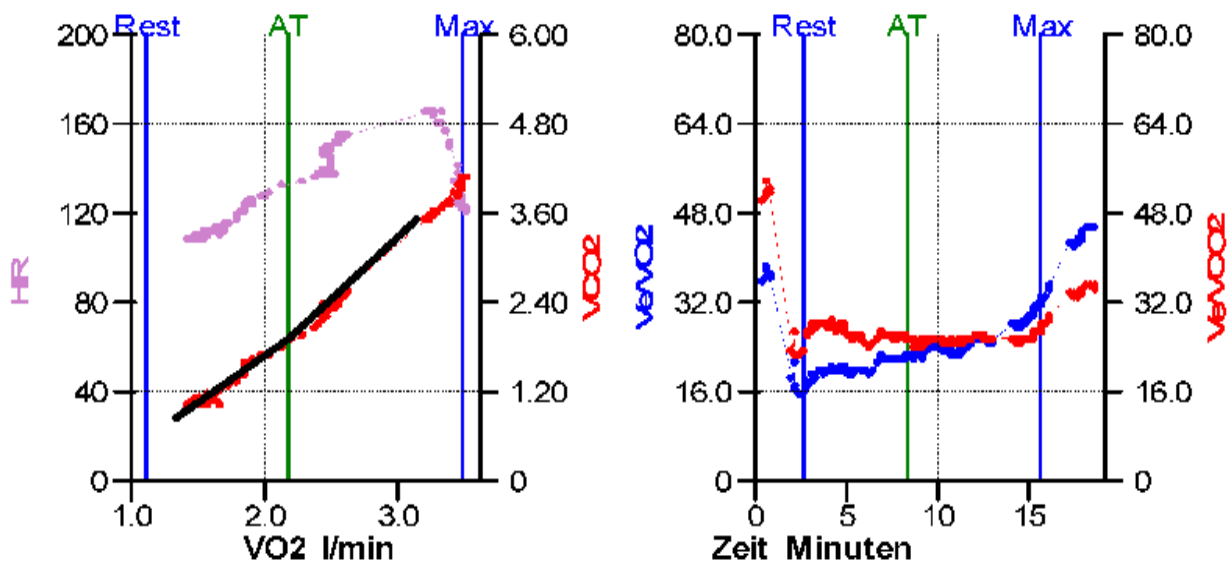
$$\text{Peak VO}_2 \text{ (Frauen)} = 48 - (0,37 \cdot \text{Alter}) \text{ ml/kg/min.}$$

An der anaeroben Schwelle sollte die Sauerstoffaufnahme 40-60 % des maximalen Sollwertes betragen (67). Die Atemeffizienz von 25 (<30) reflektiert die Steigung der Kurve der CO₂-Abatmung als Funktion der Minutenventilation (VE). Das Erreichen eines RQ>1,05 ist definiert als Zeichen der Ausbelastung bei einem kardiopulmonalen Belastungstest (33).

3.6 Modus der Auswertung

3.6.1 Anaerobe Schwelle

Die anaerobe Schwelle (AT) ist der Punkt, an dem bei Belastung durch Übergang auf die anaerobe Glykolyse vermehrt Laktat entsteht, welches nicht mehr über HCO_3^- abgepuffert werden kann. Somit entsteht vermehrt CO_2 , welches dann abgeatmet wird. Die Bestimmung der AT fand anhand der Felder 5 und 6 nach Wasserman statt (s. Abb. 7). In Abb. 7a) findet die V-Slope-Methode nach Wasserman Anwendung. Hierbei trägt man graphisch die VO_2 gegen die CO_2 -Abgabe auf. Der Bereich, an dem die CO_2 -Abgabe übermäßig ansteigt, wird als anaerobe Schwelle bezeichnet (68; 69). In Abb. 7b) ist die AT anhand eines Anstiegs des VE/VO_2 bei fehlendem Anstieg des VE/VCO_2 zu erkennen.



a) Bestimmung der AT nach der V-Slope-Methode

b): Bestimmung der AT anhand der Atemäquivalente

Abbildung 7: graphische Bestimmung der AT

3.6.2 Statistik

Der Analysedatenpool wurde unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS 15,0 für Windows verwaltet und bearbeitet. Die beschreibende Statistik umfasste die Ermittlung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Standardabweichungen (SA), Minimal- und Maximalwerten. Die Vergleiche zwischen Gruppen erfolgte für kategoriale Variablen mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat Test, für kontinuierliche Parameter mittels Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA). Zum statistischen Nachweis von Unterschieden zwischen Gruppen wurde eine Post-Hoc-Mehrfachanalyse nach Scheffé durchgeführt. Die Grundlage für diesen Signifikanztest, die Normalverteilung der Daten, wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test verifiziert. Es wurde eine statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 5 % ($p < 0,05$) zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgte punktuell. Nicht signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) galten als tendenziell. Die Assoziation zwischen Pro-Atemzug- und Rückatmungsergebnissen wurde mittels bivariater Korrelation und Berechnung des Korrelationskoeffizienten R nach Pearson getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Lernkurve

Eine Schwierigkeit der nicht-invasiven Hämodynamikmessung unter Belastung ist die Notwendigkeit einer intensiven Einarbeitung in die Methode. Deutlich wird dies besonders bei Betrachtung des Anteils der auswertbaren Rückatemmanöver anhand der Gesamtuntersuchungszahlen. Bei getrennter Darstellung des ersten und zweiten Halbjahres ist jedoch ein Zuwachs der auswertbaren Untersuchungen um ca. 20 % auf 80 % im zweiten Halbjahr zu verzeichnen. Dies bedeutet einen effektiven Lernzuwachs und Erreichen von Erfolgsquoten, die den Einsatz der Methode in der klinische Routine ermöglichen. Einen Überblick über die Anzahl der Untersuchungen liefert Tabelle 8.

Anzahl/[%]	1. Halbjahr	2. Halbjahr	gesamt
Personen	44	64	108/100 %
CO-Messungen _{ges}	159	277	436/100 %
hiervon auswertbar	99/62 %	224/81 %	323/74 %
CO-Messungen _{Ruhe}	132	160	292/100 %
davon auswertbar	81/61 %	134/84 %	215/74 %
CO-Messungen _{Belastung}	27	117	144/100 %
davon auswertbar	18/66 %	90/76 %	108/75 %

Tabelle 8: Lernkurve der nicht-invasiven Hämodynamik

4.2 Demographische und klinische Merkmale der Probanden

Insgesamt wurden 53 Probanden untersucht, davon 35 Männer und 18 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre, wobei der jüngste Proband 30 und der älteste 83 Jahre alt war. Das untersuchte Kollektiv lässt sich anhand ihrer Erkrankung in drei Gruppen einteilen (s. Tab. 9): 43 Patienten litten an einer CHI (64), von denen 12 Patienten eine systolische Herzinsuffizienz aufwiesen und der Gruppe 1 zugeordnet wurden. 31 Patienten wiesen eine Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF ($\geq 45\%$) auf und wurden der Gruppe 2 zugeordnet, 10 Probanden dienten als gesunde Kontrollgruppe (Gruppe 3).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gruppe 1 systolische Herzinsuffizienz	12	22,6	22,6	22,6
Gruppe 2 diastolische Herzinsuffizienz	31	58,5	58,5	81,1
Gruppe 3 gesund	10	18,9	18,9	100,0
Gesamt	53	100,0	100,0	

Tabelle 9: Einteilung der Patienten in Gruppen

Zusätzlich wiesen die Patienten folgende Begleiterkrankungen auf: An erster Stelle stand der arterielle Hypertonus mit 64,2 %, gefolgt von der KHK und dem Diabetes mellitus Typ 2 (DM) mit jeweils 32,1% sowie COPD mit 20,8 %. Die durchschnittliche LVEF der ersten Gruppe betrug $29 \pm 7\%$, $56 \pm 8\%$ in Gruppe zwei und $60 \pm 5\%$ in Gruppe drei. Das mittlere Patientenalter betrug in Gruppe 1 67 ± 12 Jahre, in Gruppe 2 60 ± 11 Jahre und in Gruppe 3 42 ± 6 Jahre. Hinsichtlich des BMI konnten die Patienten aus der ersten Gruppe im Mittel als übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), der zweiten Gruppe als adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und die Probanden der Gruppe 3 als normalgewichtig ($\text{BMI} 18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$) charakterisiert werden. Demnach hatten die Patienten mit CHI und erhaltener LVEF den höchsten BMI. Zusätzlich wurde die medikamentöse Therapie der Patienten erfasst. Hierbei kamen Betablocker, ACE-Hemmer, AT_1 -Blocker,

Calciumantagonisten, Statine, Schleifendiuretika, Benzothiadiazine, Aldosteronantagonisten, Insulin, orale Antidiabetika sowie Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz. Die Patienten mit CHI verteilten sich auf die NYHA-Klassen I-III, wobei die meisten Patienten der NYHA-Klasse II zugeordnet werden konnten. In Tabelle 10 sind die demographischen und klinischen Merkmale der Patienten zusammengefasst.

Merkmal	Gruppe 1	p ^x	Gruppe 2	p ^y	Gruppe 3	p ^z	p-Wert
		Gr 1 vs 2		2 vs 3		1 vs 3	ANOVA
Alter [Jahren]	67±12	0,18	60±11	0,00	42±6	0,00	0,00
Geschlecht (Anzahl/[%])		0,31		0,12		0,04	0,10
Männlich	10/83%		21/68%		4/40%		
weiblich	2/17%		10/32%		6/60%		
Begleiterkrankung (Anzahl/[%])							
arterielle Hypertonie	8/73%	0,86	25/81%	0,00	1/10%	0,00	0,00
KHK	5/42%	0,99	12/40%	0,06	---	0,11	0,05
DM	2/18%	0,13	15/50%	0,01	---	0,64	0,01
COPD	4/33%	0,74	7/23%	0,31	---	0,16	0,15
LVEF [%]	29±7	0,00	56±8	0,31	60±4	0,00	0,00
NYHA-Klasse (Anzahl/[%])							0,08
I	1/8%		10/32%				
II	7/58%		16/52%				
III	4/33%		5/16%				
BMI [kg/m ²]	25,81	0,02	30,78	0,00	22,26	0,26	0,00
RR _{sys} [mmHg]	122±14	0,49	130±21	0,45	121±14	0,99	0,30
RR _{diast} [mmHg]	78±9	0,76	81±11	0,79	78±11	1,00	0,67
Medikament (Anzahl/[%])							
Betablocker	10/91%	0,06	16/53%	0,03	1/10%	0,00	0,00
ACE-Hemmer	8/73%	0,40	15/50%	0,08	1/10%	0,01	0,01
AT ₁ -Blocker	5/46%	0,99	13/43%	0,04	---	0,09	0,03
Calciumantagonist	---	0,11	8/27%	0,12	---	1,00	0,04
Statin	6/55%	0,10	16/53%	0,01	---	0,03	0,01
Schleifendiuretikum	5/46%	0,11	5/17%	0,49	---	0,03	0,03
Thiazid	5/46%	0,74	10/33%	0,10	---	0,07	0,06
Aldosteronantagonist	7/64%	0,07	8/27%	0,59	1/10%	0,03	0,02
ASS/Plavix	6/55%	0,96	15/50%	0,02	---	0,03	0,01
Insulin	---	0,11	8/27%	0,12	---	1,00	0,04
orales Antidiabetikum	2/18%	0,93	7/23%	0,26	---	0,56	0,26

Tabelle 10: demographische und klinische Patientendaten

Einhergehend mit der höheren Prävalenz der CHI mit steigendem Alter sind die Patienten der Gruppen 1 und 2 hochsignifikant älter als die Probanden der 3. Gruppe. Des Weiteren waren unter den Patienten mehrheitlich Männer, wohingegen in der Kontrollgruppe mehr Frauen vertreten waren. Die LVEF ist in Gruppe 1 signifikant niedriger als in den Gruppen 2 und 3. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 konnten die meisten Patienten der NYHA-Klasse II zugeordnet werden, jedoch befand sich in Gruppe 1 auch ein Großteil der Patienten im NYHA-Stadium III. Der systolische Blutdruck war in Gruppe 2 im Mittel am höchsten, jedoch nicht signifikant. Fast alle Patienten des Kollektivs der Patienten mit systolischer CHI waren leitliniengerecht mit Betablockern, ACE-Hemmern/AT₁-Blockern oder Diuretika medikamentös therapiert. Signifikante Unterschiede in den Begleiterkrankungen zwischen den Gruppen 1 und 2 bestanden nicht.

4.3 Ergebnisse der spiroergometrischen Untersuchung

4.3.1 Pro-Atemzug Ergebnisse

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Pro-Atemzug Messungen für die drei Gruppen dargestellt. Eine Übersicht ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Die maximal erreichte absolute sowie spezifische VO_2 nimmt im Mittel von Gruppe 1 bis 3 hin zu. Die höchste spezifische VO_2 wurde wie erwartet in Gruppe 3 erreicht, gefolgt von Gruppe 2 und Gruppe 1. Betrachtet man den durchschnittlichen Anstieg der VO_2 , so fand sich auch hier der signifikant größte Zuwachs in der Kontrollgruppe. Auch der VE/VCO_2 -slope wies in Gruppe 3 tendenziell den besten Wert auf, gefolgt von Gruppe 2 und Gruppe 1, jedoch war dies nicht signifikant. Die CP nahm von Gruppe 1 bis 3 hin zu mit signifikant niedrigeren Werten in Gruppe 1.

Die HRR wurde erwartungsgemäß von den Teilnehmern der Gruppe 3 am meisten ausgeschöpft, gefolgt von Gruppe 2. Die Patienten der Gruppe 1 behielten die größte HRR, was neben der mangelnden Konditionierung damit begründbar sein könnte, dass diese signifikant mehr Betablocker erhielten (negative Chronotropie). Die Belastungsdauer war in Gruppe 1 kürzer als in Gruppe 2 und 3, jedoch nicht signifikant. Gleiches galt für den maximalen systolischen Blutdruck, welcher in Gruppe 1 den tendenziell geringsten Wert aufwies. Der maximale diastolische Blutdruck zeigte lediglich geringe Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch der arterielle Mitteldruck variierte im Mittel nicht so stark. Trotz der fehlenden Signifikanz, ist doch die bekannte Tendenz deutlich, dass Patienten mit systolischer CHI im Vergleich zu Patienten mit diastolischer CHI und Gesunden weniger in der Lage waren, unter Belastung ihren Blutdruck zu steigern.

Merkmal	Gruppe 1	p ^x	Gruppe 2	p ^y	Gruppe 3	p ^z	p-Wert
		Gr 1 vs 2		2 vs 3		1 vs 3 ANOVA	
VO ₂ Ruhe [l/min/kg]	3,93±0,99	0,99	3,91±1,26	0,40	4,49±1,11	0,54	0,38
VO ₂ AT [l/min/kg]	16,17±5,02	0,47	19,99±7,22	0,13	25,61±5,89	0,04	0,03
Peak VO ₂ [l/min/kg]	15,83±4,69	0,16	21,12±8	0,01	30,18±7,70	0,00	0,00
Peak VO ₂ [l/min]	1,20±0,41	0,02	1,91±0,83	0,75	2,12±0,72	0,02	0,01
Zunahme VO ₂ [l/min]	11,91±4,44	0,13	17,27±8,61	0,02	25,69±7,07	0,00	0,00
VE/VCO ₂ -slope	34,16±9,07	0,19	29,87±6,10	0,90	28,76±4,54	0,18	0,12
CP [ml/min/kg * mmHg]	1780±641	0,22	2503±1201	0,19	3269±119	0,02	0,02
HRR [l/min]	28±26	0,99	26±21	0,15	10±23	0,21	0,12
RQ _{max}	0,94±0,10	0,77	0,97±0,12	0,07	1,07±0,11	0,04	0,03
Belastungsdauer [min]	8,38±4,27	0,36	10,23±3,88	0,83	11,06±2,33	0,26	0,22
RR _{sys} max [mmHg]	148±31	0,11	172±33	0,99	170±32	0,29	0,10
RR _{diast} max [mmHg]	79±17	0,81	83±14	0,37	75±14	0,78	0,35
MAP _{max} [mmHg]	105±20	0,50	112±17	0,64	107±12	0,98	0,41

Tabelle 11: Gruppenvergleich der Pro-Atemzug Ergebnisse

Nachfolgend ist die Zunahme der VO_2 mit steigender Belastung für die einzelnen Gruppen graphisch dargestellt (siehe Abb. 8). Aus Gruppe 1 haben nur 50 % der Patienten die AT erreicht, im Vergleich zu 61 % in Gruppe 2 und 90 % in Gruppe 3. Aus diesem Grund ist die durchschnittliche VO_2 an der AT höher, als bei maximaler Belastung, da nur 6 Patienten der ersten Gruppe diese erreicht haben und in die Mittelwertsberechnung eingingen.

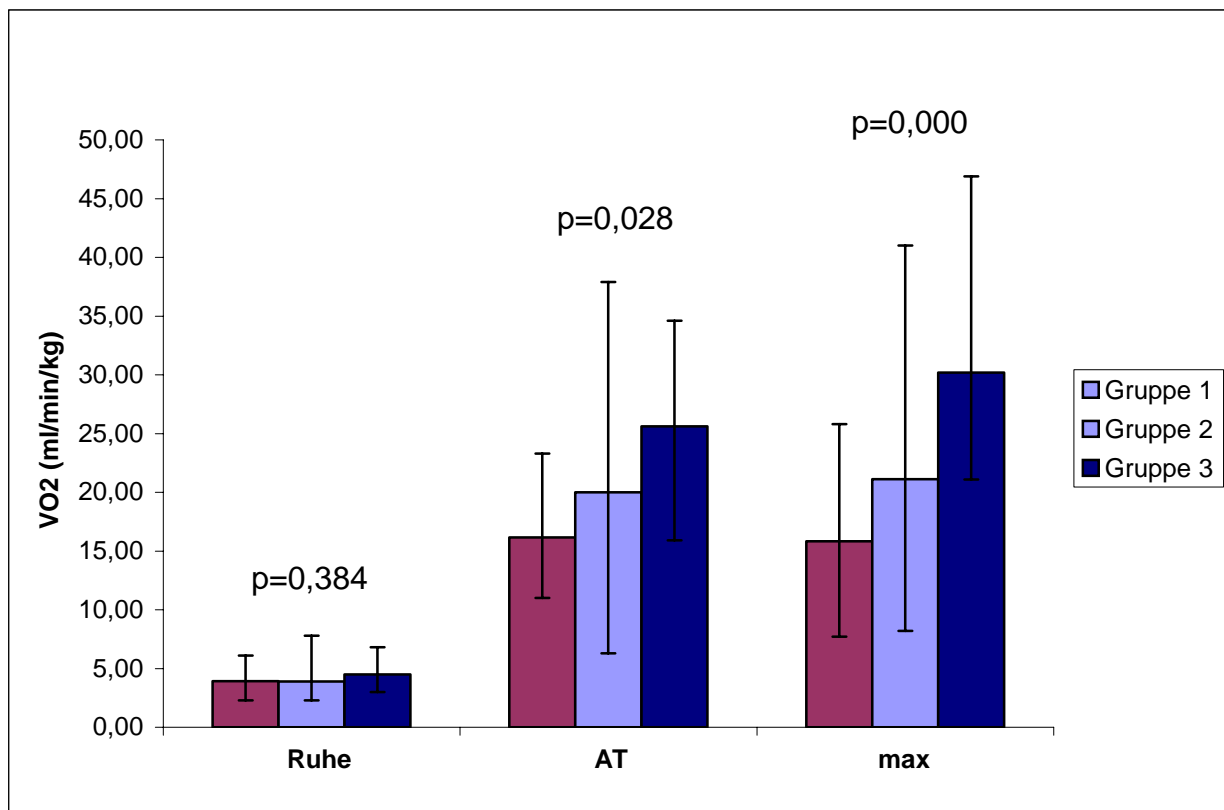


Abbildung 8: VO_2 in Ruhe, an der AT sowie bei maximaler Belastung

In Gruppe 1 ist die VO_2 von $3,9 \pm 1$ ml/min/kg in Ruhe auf $16,2 \pm 5$ ml/min/kg an der AT auf maximal $15,8 \pm 4,7$ ml/min/kg angestiegen. Die 2. Gruppe zeigte einen Anstieg von $3,9 \pm 1,2$ ml/min/kg in Ruhe auf $20 \pm 7,2$ ml/min/kg an der AT und einen Maximalwert von $21,1 \pm 8,9$ ml/min/kg. Die dritte Gruppe erzielte die höchste VO_2 von $4,5 \pm 1,1$ ml/min/kg in Ruhe mit einem Anstieg auf $25,6 \pm 5,9$ ml/min/kg an der AT und $30,2 \pm 7,7$ ml/min/kg maximal.

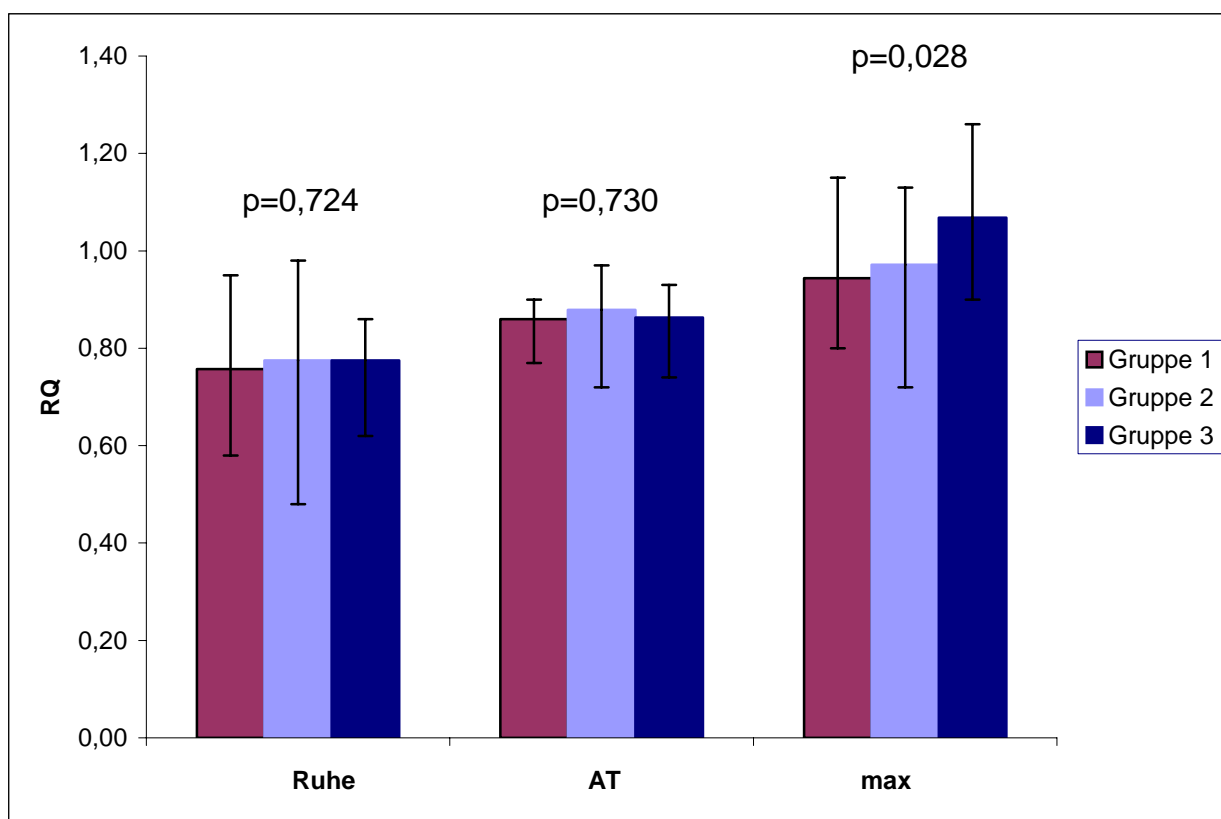


Abbildung 9: RQ in Ruhe, an der AT und bei maximaler Belastung

Anhand der maximal erreichten RQ-Werte lässt sich erkennen, dass im Mittel die Patienten der beiden ersten Gruppen nicht ausbelastet waren ($RQ < 1,05$), im Gegensatz zu den gesunden Probanden. Diese erreichten als Zeichen der Ausbelastung einen mittleren RQ von 1,07 (s. Tab. 11).

4.3.2 Ergebnisse der Rückatemmessung

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Rückatemmanöver dargestellt; eine Übersicht zeigt Tabelle 9. Trotz der deutlichen Tendenz mit der stärksten Beeinträchtigung in Gruppe 1 bei Patienten mit systolischer CHI, gefolgt von Patienten der Gruppe 2 mit diastolischer CHI und der Gruppe der Gesunden, sind die Unterschiede zwischen den Gruppen unter Belastung nicht signifikant.

Die Mittelwerte für CO, CPO und CI bei maximaler Belastung sowie die CO-Reserve nehmen von Gruppe 1 bis 3 zu (siehe Tab. 12). Zusätzlich zu den Ergebnissen bei maximaler Belastung wurden noch ähnlich der peak VO_2 Werte für peak CO und peak CPO ermittelt, die zwar unter Belastung, aber nicht unbedingt bei maximaler Belastung, erreicht wurden. Auch diese Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Betrachtet man hingegen CO und CPO in Ruhe, so werden hierbei unter Berücksichtigung der eingeschränkten Herzleistung signifikante Unterschiede festgestellt. Die Gruppen 2 und 3 unterscheiden sich hingegen nicht signifikant voneinander. Dies bedeutet, dass Patienten mit systolischer CHI im Vergleich zu Patienten mit erhaltener LVEF sowie Gesunden deutliche Einschränkungen des CO sowie CPO in Ruhe aufweisen, jedoch in der Lage sind, unter Belastung eine adäquate hämodynamische Reaktion zu zeigen. Eine Übersicht der Rückatmungsergebnisse ist der Tabelle 12 zu entnehmen.

Merkmal	Gruppe 1	p^x	Gruppe 2	p^y	Gruppe 3	p^z	p-Wert
		Gr 1 vs 2		2 vs 3		1 vs 3	ANOVA
CO _{Ruhe} [l/min]	3,08±0,95	0,03	4,28±1,42	0,35	4,95±0,97	0,01	0,00
n	11		31		10		
CO _{RQ0,85} [l/min]	10,95±4,03	0,83	12,60±3,65	0,10	12,71±3,45	0,83	0,82
n	2		14		7		
CO _{max} [l/min]	9,95±4,72	0,47	12,48±4,97	0,98	12,08±2,68	0,71	0,47
n	7		19		6		
CO _{peak} [l/min]	9,97±4,71	0,47	12,55±4,90	0,98	12,99±3,12	0,71	0,37
n	7		23		8		
CPO _{Ruhe} [Watt]	0,62±0,23	0,03	0,91±0,31	0,58	1,02±0,31	0,01	0,01
n	10		30		10		
CPO _{RQ0,85} [Watt]	2,61±1,29	0,83	3,10±1,03	0,95	2,95±1,02	0,92	0,81
n	2		14		7		
CPO _{max} [Watt]	2,53±1,52	0,76	3,02±1,62	0,99	2,91±0,92	0,76	0,76
n	7		19		6		
CPO _{peak} [Watt]	2,53±1,52	0,68	3,07±1,48	0,97	2,92±0,94	0,88	0,68
n	7		22		7		
Cl _{Ruhe} [l/min/m ²]	1,69±0,50	0,18	2,08±0,60	0,02	2,74±0,64	0,00	0,00
n	11		31		10		
Cl _{AT} [l/min/m ²]	5,70±2,12	0,96	6,02±1,38	0,27	7,19±1,63	0,48	0,23
n	2		14		7		
Cl _{max} [l/min/m ²]	5,12±2,27	0,67	6,02±2,26	0,49	7,32±2,25	0,23	0,23
n	7		19		6		
CO-Reserve [l/min]	5,77±3,58	0,34	8,41±4,23	0,81	7,39±2,42	0,74	0,32
n	6		21		8		

Tabelle 12: Gruppenvergleich der Rückatmungsergebnisse

Die unterschiedlichen n-Zahlen spiegeln Ergebnisse der Lernkurve mit nicht auswertbaren Messungen wider.

In der folgenden Abbildung (Abb. 10) ist die Zunahme des CO unter Belastung graphisch für die einzelnen Gruppen dargestellt. Die CO-Messungen fanden in Ruhe, bei einem RQ von 0,85 und – wenn möglich – bei maximaler Belastung statt. In Gruppe 1 und 3 nahm das CO vom RQ von 0,85 zur maximalen Last hin ab, in der zweiten Gruppe stagnierte es.

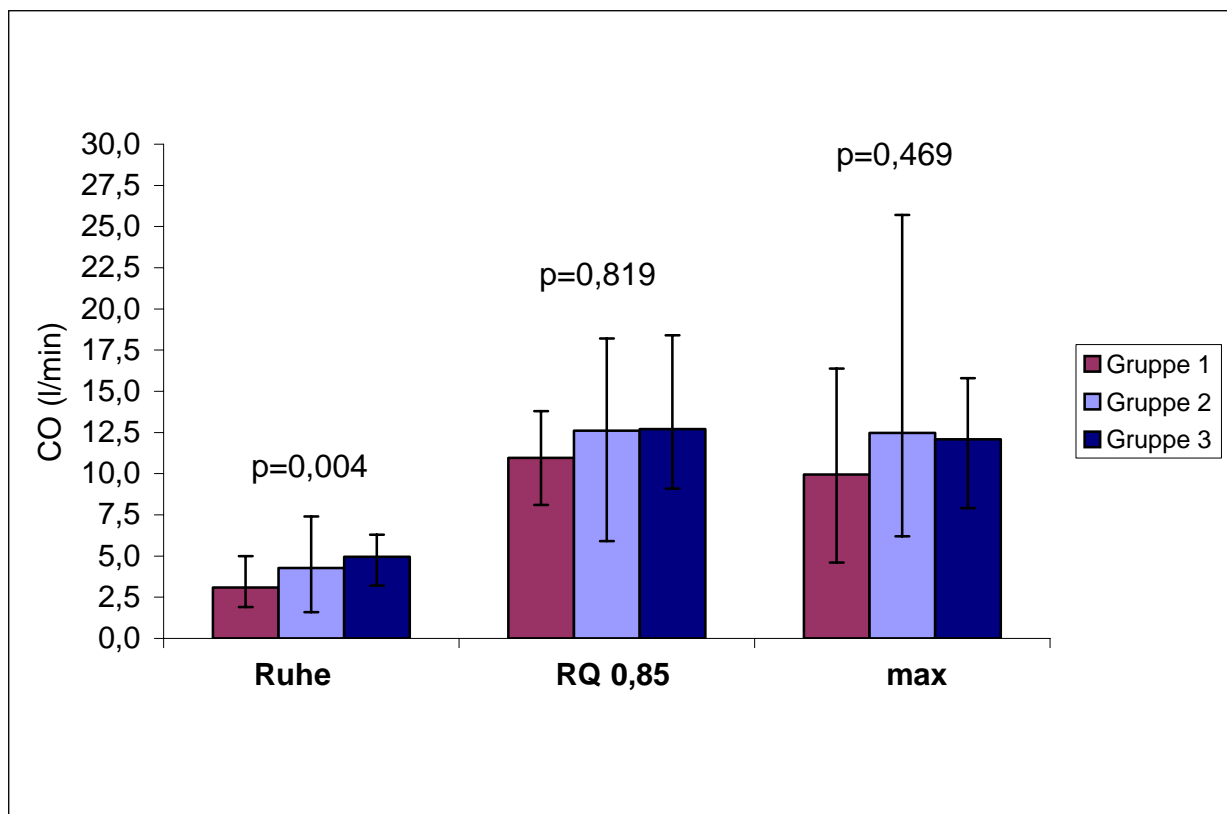


Abbildung 10: CO in Ruhe, bei einem RQ von 0,85 und bei maximaler Belastung

Anhand der graphischen Darstellung der Steigerung des CO unter Belastung wird deutlich, dass die Patienten der 1. Gruppe durchaus in der Lage sind, einen adäquaten Anstieg aufzuweisen, der schon vor der maximalen Belastung – nämlich bei einem RQ von 0,85, was ungefähr der AT entspricht – erreicht wird.

4.3.3 Einteilung der Patienten in Weber-Klassen und Borg-Stufen

Anhand der VO_2 und des CI wurde das untersuchte Kollektiv den Weber-Klassen A bis E zugeordnet (56) (s. Tab. 13, 14).

Klasse	peak VO_2 [l/min/kg]	VO_2AT [l/min/kg]	CI max [l/min/m ²]
A	> 20	> 14	> 8
B	16-20	11-14	6-8
C	10-16	8-11	4-6
D	6-10	4-8	2-4
E	< 6	< 4	< 2

Tabelle 13: Weber-Klassifikation

Die Verteilung der einzelnen Gruppen auf die verschiedenen Klassen war dabei wie folgt (s. Tab. 13 und 14): Niemand befand sich in der Weber Klasse E. In Gruppe 1 befand sich die Mehrheit der Patienten in Klasse C, gefolgt von Klasse A, D und B. Die meisten Patienten der 2. Gruppe befanden sich in Klasse A, gefolgt von Klasse C, B und D. Die Gesunden befanden sich erwartungsgemäß mehrheitlich mit 80 % in Klasse A; den Klassen C und D wurde niemand zugeordnet. Die Verteilung auf die unterschiedlichen Weber-Klassen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,038$).

Weber Klasse (Anzahl/[%])	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	gesamt
A	2/17 %	13/42 %	8/80 %	23/43 %
B	1/8 %	5/16 %	2/20 %	8/15 %
C	7/58 %	9/29 %	0/ 0%	16/30 %
D	2/17 %	4/13 %	0/0 %	6/12 %
p-Wert				0,038

Tabelle 14: Verteilung der Patienten auf die Weber-Klassen

Die Zugehörigkeit der Patienten zu den einzelnen Stufen der Borg-Skala fand nach subjektiver Selbsteinschätzung statt. Die Ergebnisse für die maximale Belastung sind in Tabelle 15 dargestellt. Einige Patienten waren nicht in der Lage, eindeutige Angaben hierzu zu machen, daher die unterschiedlichen n-Zahlen. Die meisten Patienten der Gruppen 1 empfanden ihre Luftnot im Bereich der Stufe 5, die Patienten der zweiten Gruppe befinden sich mehrheitlich in Stufe 5 und 6 das Kollektiv der Gesunden empfand die Luftnot mehrheitlich in Stufe 6. Diese Ergebnisse passen zur größeren Ausbelastung der gesunden Probanden im Vergleich zu den Herzinsuffizienten, wobei die Unterschiede nicht signifikant sind ($p=0,60$).

Borg Skala (Anzahl/[%])	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	gesamt
0	2/25 %	1/4 %	1/13 %	4/10 %
1	0/0 %	1/4 %	0/0 %	1/3 %
2	0/0 %	1/4 %	0/0 %	1/3 %
3	0/0 %	3/13 %	2/25 %	5/13 %
4	1/13 %	3/13 %	1/13 %	5/13 %
5	3/38 %	7/29 %	0/0 %	10/25 %
6	1/13 %	4/17 %	3/38 %	8/20 %
7	0/0 %	0/0 %	1/13 %	1/3 %
8	0/0 %	1/4 %	0/0 %	1/3 %
9	1/13 %	3/13 %	0/0 %	4/10 %
p-Wert				0,60

Tabelle 15: Verteilung der Patienten auf die Borg-Stufen

4.4 Darstellung des Zusammenhangs von Pro-Atemzug- und Rückatmungsergebnissen

Zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der kontinuierlichen Atemgasanalyse und den Messergebnissen der Rückatmungstests wurde eine bivariate Korrelation mit Errechnung des Korrelationskoeffizienten R und der Signifikanz p durchgeführt. Signifikanz wurde bei jedem untersuchten Parameter gefunden. Es wurde zunächst sowohl die absolute als auch die spezifische VO_2 mit CO und CPO korreliert (siehe Abb. 11-14), wobei die Assoziation zwischen absoluter VO_2 und CO ($R=0,763$) bzw. CPO ($R=0,690$) höher war als zwischen spezifischer VO_2 und CO ($R=0,603$) bzw. CPO ($R=0,528$).

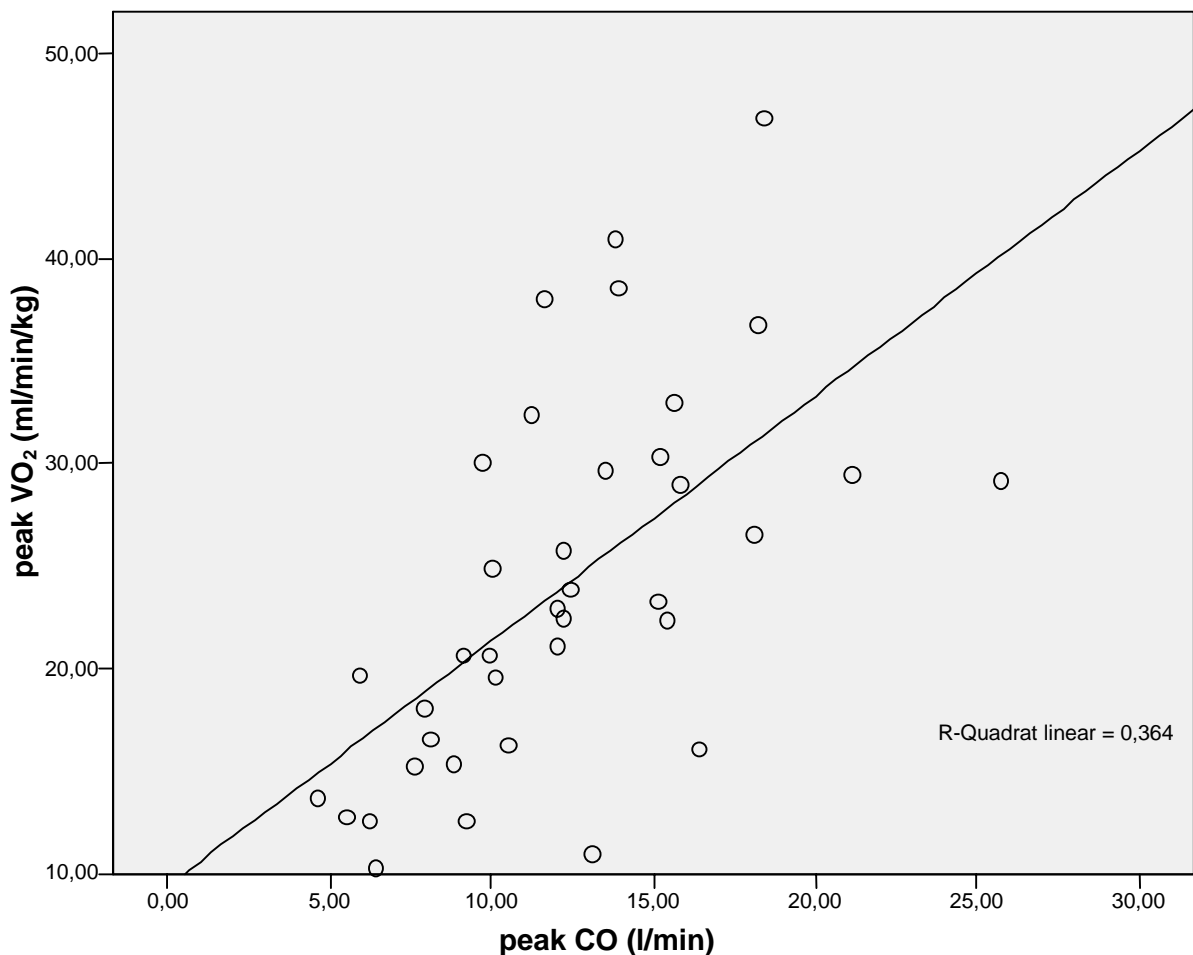


Abbildung 11: Korrelation von spezifischer peak VO_2 und peak CO
Korrelationskoeffizient $R=0,603$, Signifikanz $p=0,000$

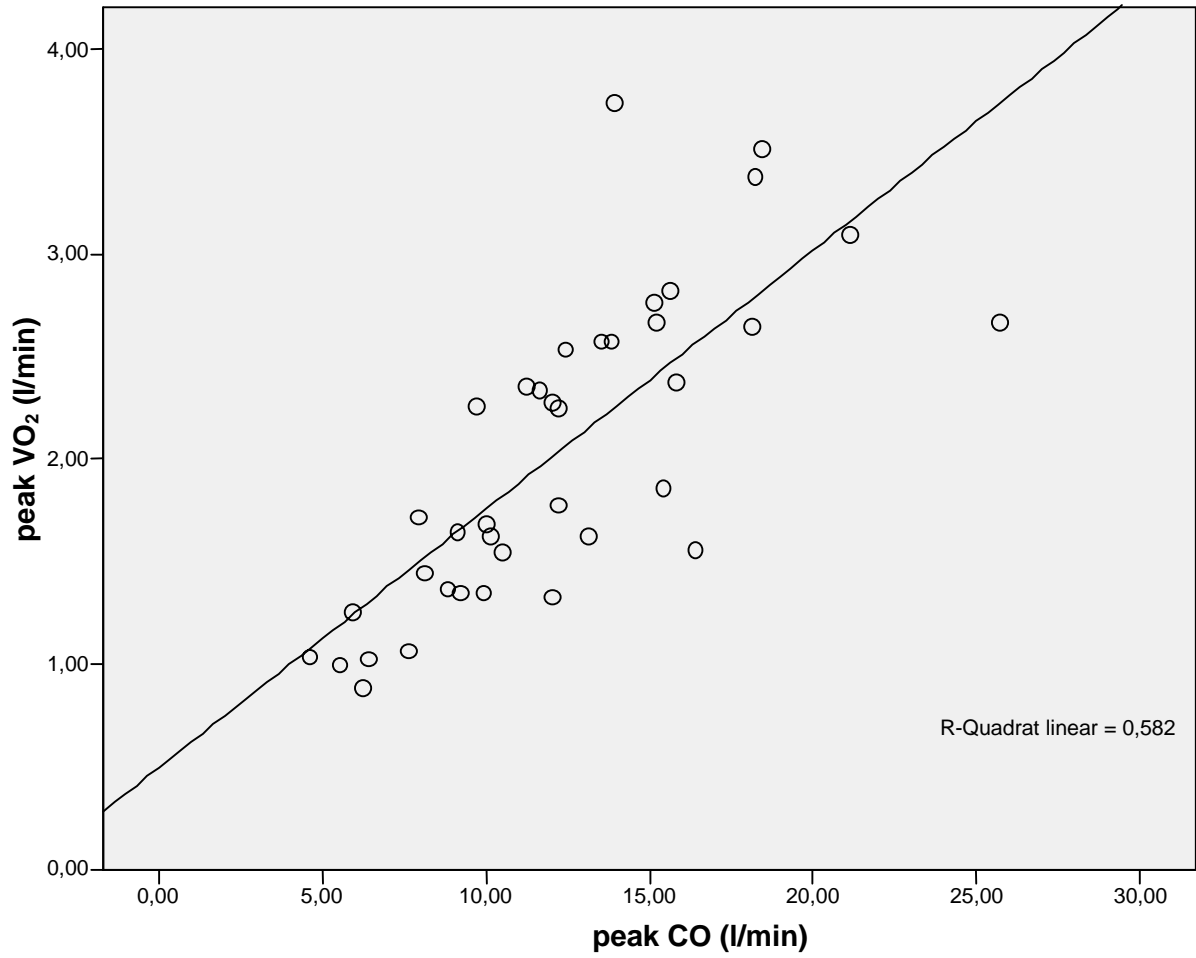


Abbildung 12: Korrelation von absoluter peak VO₂ und peak CO
R=0,763, p=0,000

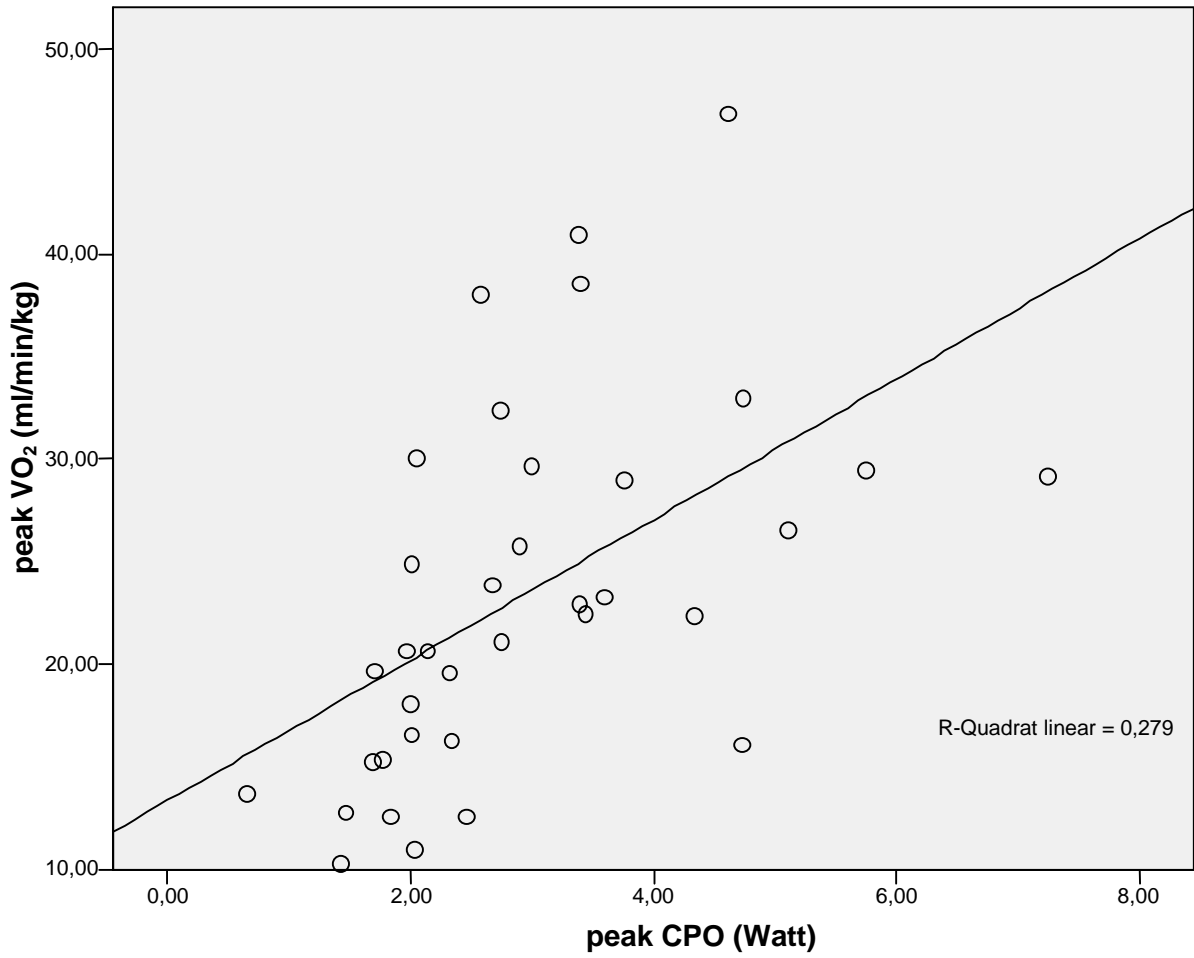


Abbildung 13: Korrelation von spezifischer peak VO₂ und peak CPO

R=0,528, p=0,001

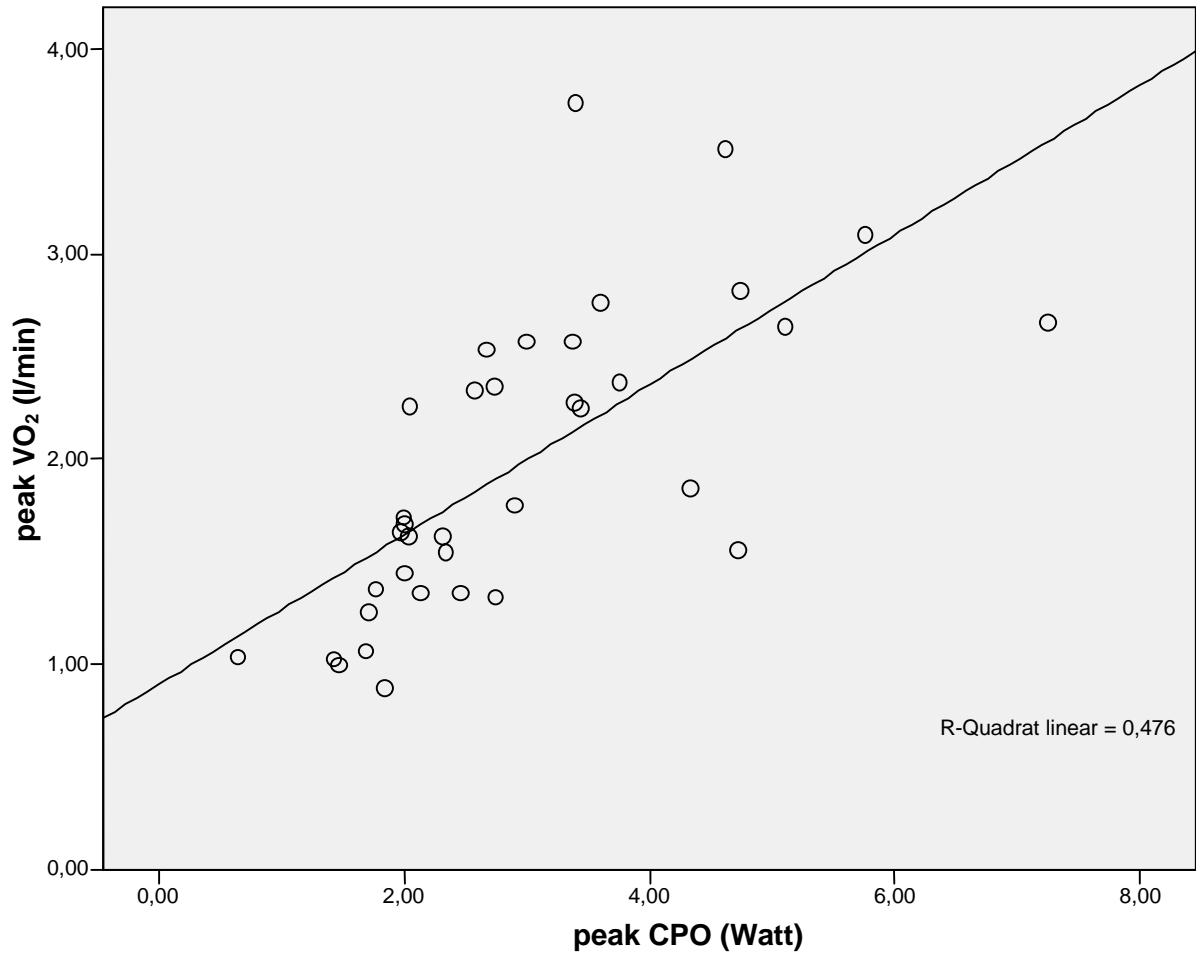


Abbildung 14: Korrelation von absoluter peak VO₂ und peak CPO

R=0,690, p=0,000

Bei Analyse des VE/VCO₂-slopes zeigt sich, dass dieser signifikant mit CO (R=-0,530) sowie CPO (R=-0,414) korreliert, wobei die Korrelation erwartungsgemäß negativ ist, da niedrigere Werte für den VE/VCO₂-slope mit einer höheren Leistungsfähigkeit und besseren Prognose assoziiert sind (Abb. 15, 16).

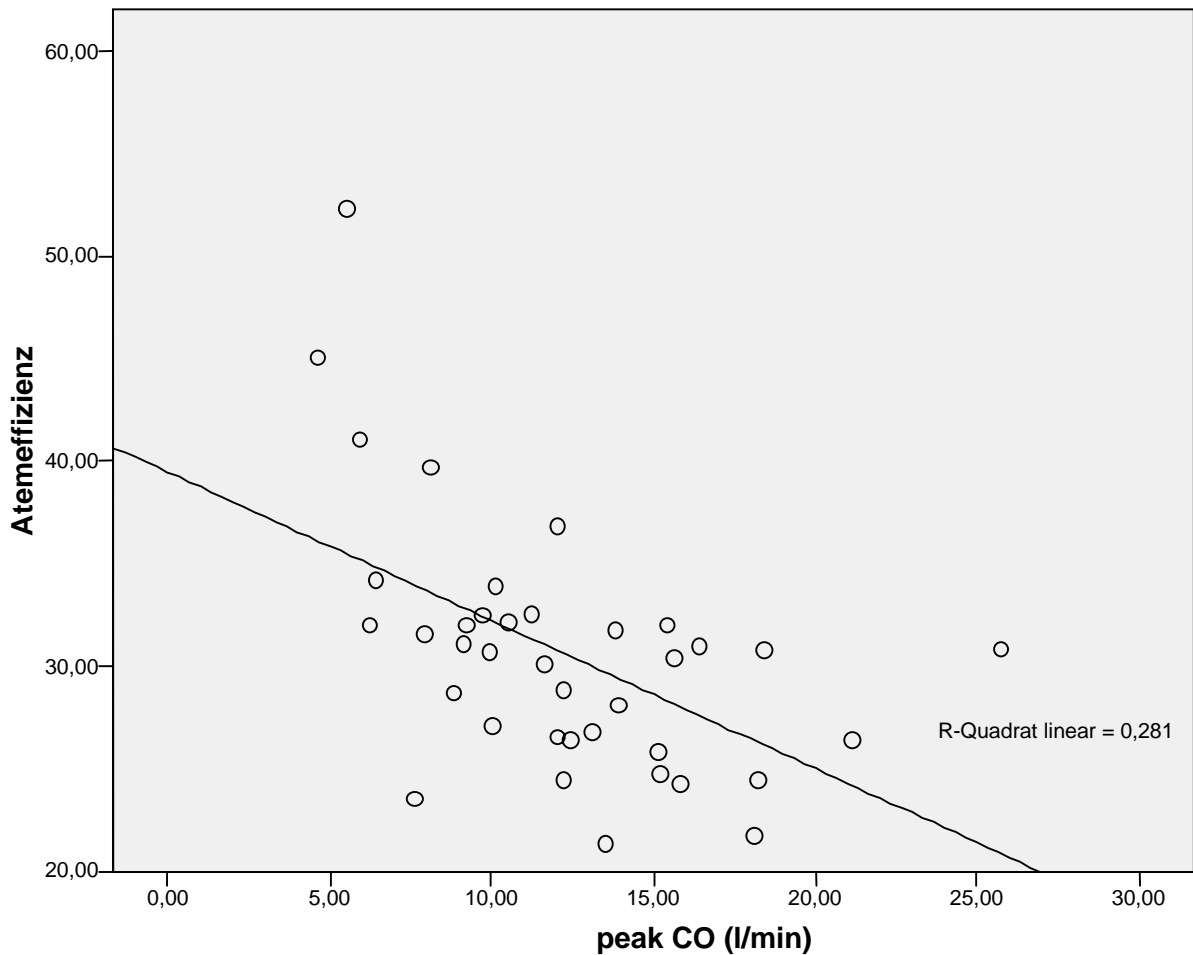


Abbildung 15: Korrelation von Atemeffizienz und peak CO

R=-0,530, p=0,001

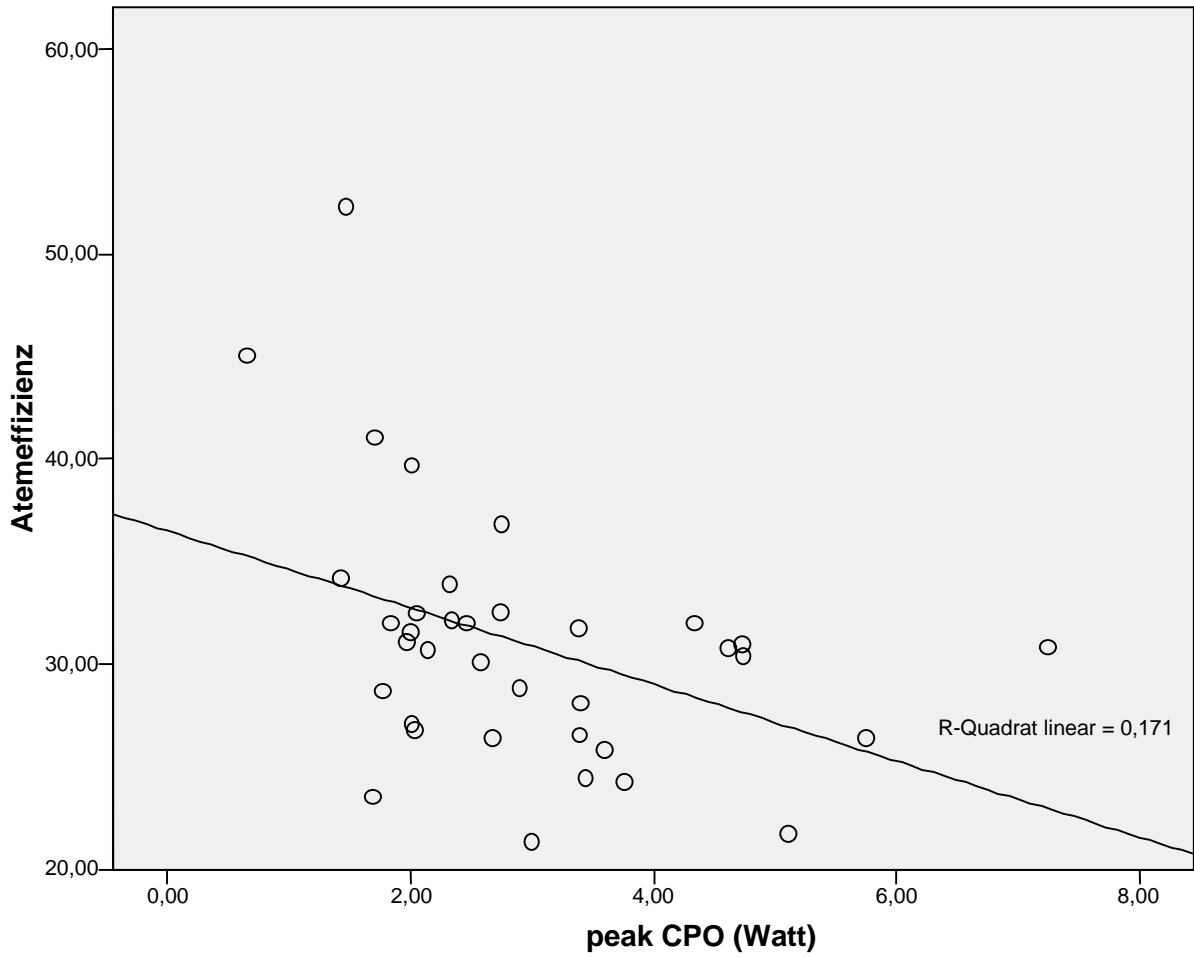


Abbildung 16: Korrelation von Atemeffizienz und peak CPO

$R=-0,414$, $p=0,012$

Schließlich wurde noch die Relation von CP mit dem CO und dem CPO überprüft (siehe Abb. 17, 18). Hierbei zeigt sich ein annähernd gleicher Zusammenhang zwischen CP und CO mit $R=0,680$, sowie zwischen CP und CPO ($R=0,666$).

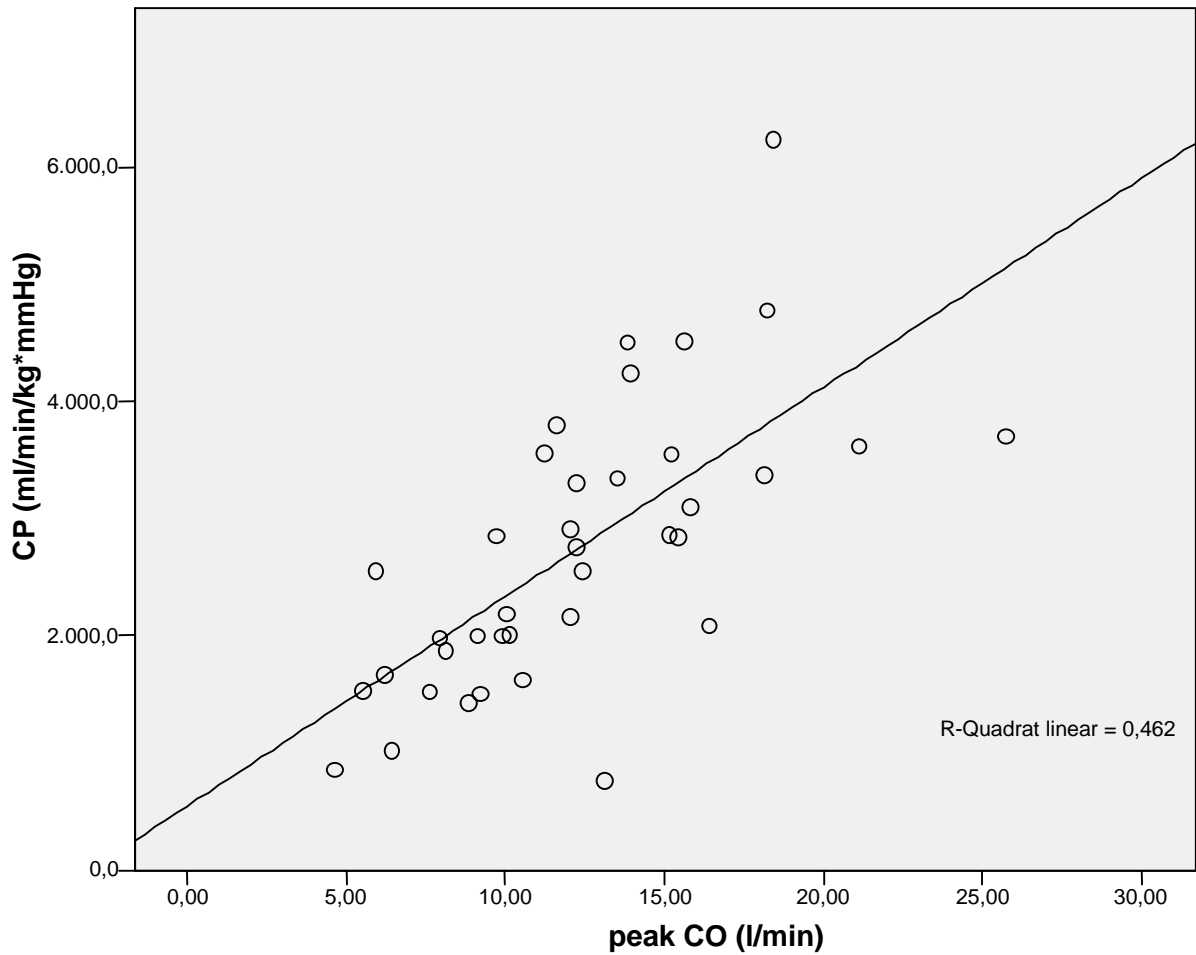


Abbildung 17: Korrelation von peak CP und peak CO

$R=0,680$, $p=0,000$

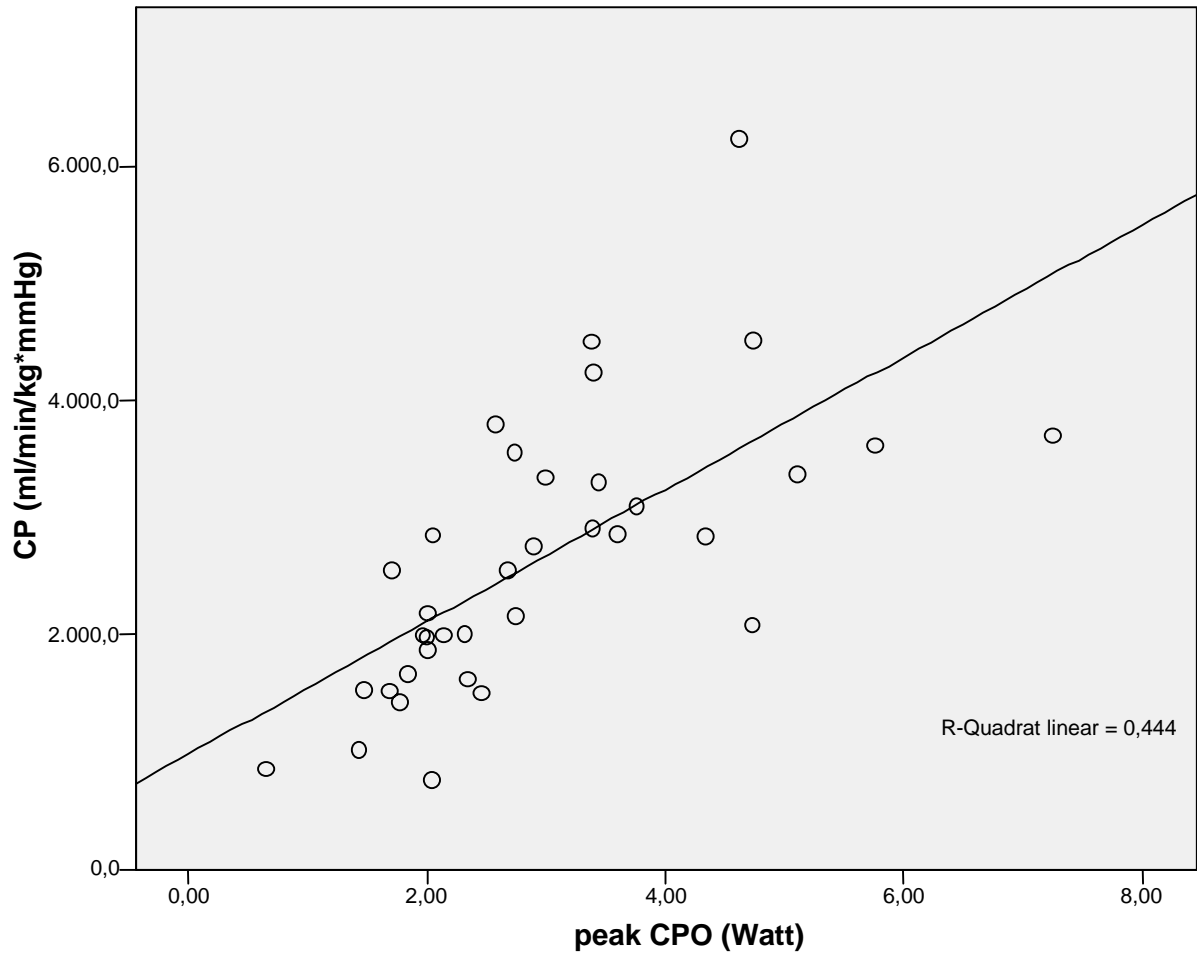


Abbildung 18: Korrelation von peak CP und peak CPO

R=0,666, p=0,000

5. Diskussion

Zunächst konnte nach intensiver Einarbeitung die Methode der nicht-invasiven Messung der Hämodynamik während der Spiroergometrie mittels IGR erfolgreich in der Klinik etabliert werden. Somit ist es möglich, traditionelle Parameter der Spiroergometrie wie die peak VO_2 simultan mit hämodynamischen Parametern zu verbinden und die Evaluation von Patienten mit CHI um diese Messparameter zu ergänzen. Unserer Hypothese folgend konnte trotz signifikanter Unterschiede hinsichtlich der peak VO_2 , des CO und des CPO in Ruhe dann gezeigt werden, dass Patienten mit systolischer CHI und eingeschränkter LVEF in der Lage sind, eine adäquate kontraktile Reserve unter Belastung zu präsentieren, die sich von der Kontrollgruppe nicht unterschied. Ein weiteres wichtiges Ergebnis findet sich hinsichtlich des Unterschieds von maximaler und submaximaler Belastung. Trotz fehlender Ausbelastung in den Gruppen mit Herzinsuffizienz – wie aus der Literatur bekannt – ermöglicht die Erhebung der Befunde an der AT aussagekräftige und richtungsweisende Ergebnisse auch für die Hämodynamik. Die Evaluation der Hämodynamik unter Fokussierung auf die AT ermöglicht einen zusätzlichen, inkrementellen Nutzen und erhöhte prognostische Aussagekraft der Spiroergometrie im Rahmen der Risikostratifizierung von Kandidaten zur HTx, ohne die Patienten einem zusätzlich erhöhten Risiko durch die maximale körperliche Beanspruchung auszusetzen. Aufgrund des lang bestehenden und weiterhin zunehmenden Mangels an Spenderorganen bei steigender möglicher Empfängerzahl ist eine hochselektive Auswahl von möglichen Kandidaten nötig. Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit bestätigen deshalb einerseits erste Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen mit dieser Messmethodik. Sie unterstützen andererseits aber auch die Notwendigkeit der weiteren Datenerfassung auf breiter klinischer Ebene. Im Hinblick auf die Indikationskriterien zur HTx sollte diese Fragestellung im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven Studie geklärt werden.

5.1 Erfolgreiche Etablierung der nicht-invasiven Hämodynamik in der Klinik

Es konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass die neueste Generation der Spiroergometrie mit nicht-invasiver Messung der Hämodynamik mittels IGR bei Patienten mit CHI unterschiedlicher Ätiologie routinemäßig in der Klinik anwendbar ist.

Die wichtige intensive Einarbeitung zur Durchführung dieser Methode wurde im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt. Der oben dargestellten Lernkurve kann eine Zunahme der Anzahl der erfolgreichen Untersuchungen innerhalb eines Jahres um 20 % entnommen werden, sodass eine ungefähre Erfolgsquote dieser Methode von 80 % in der klinischen Routine erreicht wird. Leider misslingen damit auch nach einem Jahr noch immer ca. 20 % der Untersuchungen, so dass in diesem Fall keine auswertbaren hämodynamischen Ergebnisse geliefert werden. Die Gründe hierfür liegen zum einen in den unter Belastung schwierig durchzuführenden Atemmanövern, wodurch die korrekte Durchmischung der Gase nicht gewährleistet ist. Weitere Gründe für misslungene Messungen lagen in dem zu kurz gewählten Intervall zwischen zwei Messungen, nicht interpretierbaren Ergebnissen oder Problemen mit der Software sowie Zubehörteilen wie Atemmaske, Sauerstoffsensoren, Laufband usw. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Lang et al. (36) aus dem Jahr 2006. 88 Patienten mit systolischer CHI wurden mittels IGR untersucht. Aufgrund technischer Schwierigkeiten, vergleichbar mit den hier geschilderten, waren jedoch 14 % der Messungen nicht erfolgreich.

Nichtsdestotrotz wird deutlich, dass zunehmende Erfahrung zu einem höheren Anteil an erfolgreichen Untersuchungen führt. Da viele Untersuchungstechniken in der Medizin sowohl Übung vom Arzt erfordern als auch nicht jede Untersuchung bei jedem Patienten durchführbar ist, stellt dies kein Hindernis für den Einsatz dieser Methode in der klinischen Routine dar.

5.2 Die Bedeutung der peak VO_2 bei der Evaluation von Patienten mit CHI

Wie zu Beginn der Arbeit erörtert, stellt die Spiroergometrie ein zentrales Untersuchungsverfahren bei der Evaluation von Patienten mit CHI dar (44; 45). So ist die peak VO_2 ein wichtiger Parameter der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und wird als Kriterium zur HTx herangezogen (31-33). Sie stellt einen aussagekräftigen Prädiktor der Prognose dar, welcher aber nur indirekt die hämodynamische Reaktion unter Belastung widerspiegelt. Des Weiteren wird sie von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht und muskulärer Dekonditionierung beeinflusst (22; 48; 70-73).

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung der Gasaustauschvariablen Patienten mit systolischer CHI die stärksten

Einschränkungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit aufweisen, gefolgt von Patienten mit erhaltener LVEF. Diese zeigen im Vergleich zu gesunden Personen teilweise deutliche wie mäßige oder auch keine Unterschiede in den Messergebnissen. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen systolischer CHI und Gesunden bei der VO_2 , dem Anstieg der VO_2 sowie der CP. Tendenzielle Differenzen sind bei der Atemeffizienz, der HRR, dem Blutdruckverhalten und der Belastungsdauer erkennbar. Patienten mit erhaltener LVEF unterscheiden sich von Gesunden signifikant nur im peak VO_2 und dem Anstieg der VO_2 . Tendenzielle Unterschiede bestehen bei der CP und der HRR. Atemeffizienz, maximaler systolischer Blutdruck und Belastungsdauer unterscheiden sich nicht. Vergleicht man systolische mit diastolischer CHI, besteht der einzig signifikante Unterschied in der maximalen absoluten VO_2 , tendenzielle Unterschiede betreffen die spezifische VO_2 , den Anstieg der VO_2 , die Atemeffizienz und die Belastungsdauer. Beachten muss man das signifikant höhere Alter der Erkrankten, was einen negativen Einfluss auf die VO_2 hat (48). Des Weiteren war die Größe der Gruppe 1 mit 12 und der Gruppe 3 mit 10 Patienten deutlich kleiner als die Größe der 2. Gruppe mit 31 Patienten.

Studien, die Unterschiede bei systolischer und diastolischer CHI anhand der Spiroergometrie untersucht, liefert unterschiedliche Ergebnisse. Eine von Guazzi et. al (74) 2005 durchgeführte Untersuchung zeigte, dass Patienten mit systolischer CHI signifikant niedrigere peak VO_2 Werte und signifikant höhere VE/VCO_2 -slope Werte aufweisen, als Patienten mit diastolischer CHI. Andere Untersuchungen liefern gegenteilige Ergebnisse (75; 76). In einer von Farr et al. (76) durchgeführten aktuellen Studie, welche kardiopulmonale Belastungsvariablen zwischen Patienten mit systolischer und diastolischer CHI verglich, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf peak VO_2 , VE/VCO_2 -slope sowie Belastungsdauer erkennbar. Um anhand der Spiroergometrie Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz von solchen mit diastolischer Funktionsstörung zu differenzieren, sind weitere größere Untersuchungen notwendig.

5.3 Unterschiede zwischen Rückatmungs- und Pro-Atemzugergebnissen

5.3.1 Unterschiede in Ruhe

Auf die potentielle Bedeutung von Parametern, die die Herzleistung direkt abbilden und die Hämodynamik widerspiegeln, wurde zu Beginn der vorliegenden Arbeit schon eingegangen (49). Mit dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sowohl CO als auch CPO in Ruhe bei Patienten mit systolischer CHI signifikant niedriger sind als bei Patienten mit diastolischer CHI und Gesunden. Diese Ergebnisse lassen sich mit der eingeschränkten bzw. erhaltenen LVEF bei Patienten mit CHI bzw. normaler LVEF bei Gesunden und Diastolikern vereinbaren. Die VO_2 in Ruhe zeigt hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Literatur sind für Patienten mit chronischer systolischer und diastolischer CHI Einschränkungen des CO in Ruhe übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Arbeit beschrieben worden (53; 77-79), jedoch wurde das CO in diesen Studien mit anderen Messmethoden, wie z.B. der thorakalen Bioimpedanzmethode bzw. der Bioreaktanzmethode, erfasst.

5.3.2 Adäquate kardiale Reaktion unter Belastung bei Patienten mit systolischer CHI

Unter Belastung zeigen VO_2 und Hämodynamik unterschiedliche Entwicklungen. Die VO_2 an AT und die peak VO_2 sind bei Patienten mit systolischer und diastolischer CHI im Gegensatz zu den Gesunden signifikant verringert. Betrachtet man hingegen die kardiale Reserve unter Belastung anhand der Variablen CO, CPO und CI lässt sich keine signifikante Beeinträchtigung bei den Patienten mit systolischer CHI feststellen. Schon beim ersten Rückatemmanöver, welches unter Belastung bei einem RQ von 0,85 also etwa mit Erreichen der AT durchgeführt wurde, kam es zu einem adäquaten Anstieg des CO bzw. CPO. Zu diesem Zeitpunkt, wie auch bei maximaler Belastung, ließen gesunde Probanden und Patienten mit erhaltener und eingeschränkter LVEF keine Differenzen in den Ergebnissen erkennen. Schlussfolgernd lässt sich also feststellen, dass Patienten mit Beeinträchtigung der linksventrikulären Pumpfunktion im Vergleich zu solchen mit einer diastolischen Funktionsstörung und Gesunden deutliche Einschränkungen der maximalen VO_2 sowie eine Reduktion des in Ruhe erhobenen CO sowie CPO aufweisen. Trotzdem ist die hämodynamische Reaktion unter Belastung,

definiert durch den Anstieg von CO und CPO, nicht reduziert, sondern ähnlich der, die bei Patienten mit diastolischer CHI und Kontrollen beobachtet wird. Vor dem Hintergrund der Evaluierung von Herztransplantationskandidaten könnten diese Ergebnisse von Bedeutung sein für diejenigen Patienten, die zwar ein peak VO_2 unter dem Schwellenwert von 14 ml/min/kg aufweisen, unter Belastung jedoch in der Lage sind, eine adäquate hämodynamische Reaktion zu präsentieren. Diese Patienten werden nach aktuellen Kriterien möglicherweise für die HTx gelistet, obwohl ihre Überlebenschancen anhand der Hämodynamik beurteilt ohne HTx größer ist.

Auffällig war weiterhin, dass in einigen Fällen das CO bei maximaler Last geringer war als bei einem RQ von 0,85. Das könnte bedeuten, dass mit steigender Belastung nicht zwangsläufig die Auswurfleistung des Herzens zunimmt. Dieses Phänomen war in allen drei Gruppen zu beobachten und bei subjektiv größter Erschöpfung am stärksten ausgeprägt. Eine 2004 aus Frankreich stammende Studie berichtet, dass bei Sportlern das größte Schlagvolumen annähernd bei maximaler VO_2 erreicht wird, im Gegensatz dazu bei nicht trainierten Personen schon bei 40-60 % von peak VO_2 (80). Dies könnte auch unsere Ergebnisse begründen. Trotz steigender Herzfrequenz bei nicht weiter zunehmendem Schlagvolumen konnte die kardiale Auswurfleistung unter zunehmender Belastung nicht weiter gesteigert werden. Zusätzlich mag die zunehmende Erschöpfung der Patienten die Motivation zur maximalen Ausbelastung reduzieren, was sich in den Belastungsparametern der Hämodynamik zeigt.

Neben Einschränkungen des CO in Ruhe bei Patienten mit systolischer und diastolischer CHI wird in der Literatur eine mangelnde Steigerung des CO unter Belastung beschrieben (53; 77-79). Aufgrund der bisher aufwändigen Messmethoden (invasiv, Massenspektrometer) unter Belastung existieren allerdings wenige Untersuchungen zu diesem Thema. Wie oben schon berichtet, führten Lang et al. (36) 2006 an 88 Patienten mit systolischer CHI eine Studie mit der IGR-Methode durch. Hier steigerten die Patienten ihr CO von im Mittel $3,5 \pm 1,1$ l/min in Ruhe auf $7,2 \pm 2,7$ l/min unter Belastung. Zusätzlich fanden auch Pro-Atemzug Messungen statt und peak CO wurde mit peak VO_2 korreliert. Die Ergebnisse zeigten eine hochsignifikante ($p < 0,0001$) Korrelation ($R = 0,64$) von absoluter VO_2 und peak CO. Diese Resultate konnten mit dieser Arbeit bestätigt werden. Studien, die den möglichen Unterschied im hämodynamischen Verhalten von systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz

darstellen, fehlen. Ergebnisse dieser Arbeit legen solche Unterscheidungen jedoch nahe, so dass in größeren Untersuchungen mit der IGR diese näher erforscht werden sollten.

5.3.3 Das Problem der fehlenden Ausbelastung

Einschränkend muss erwähnt werden, dass nur 50 % der 1. Gruppe die AT erreicht haben, im Vergleich zu 2/3 der 2. und 90 % der 3. Gruppe, was die Aussagekraft der Untersuchung aufgrund fehlender Ausbelastung deutlich einschränkt. In diesem Fall besteht jedoch gute Evidenz, dass die VO_2 an anaerober Schwelle in Kombination mit dem VE/VCO₂-slope valide Aussagen bezüglich der Prognose von Patienten mit CHI treffen kann (32). So stellt laut Leitlinien bei fehlender Ausbelastung eine VO_2 an der anaeroben Schwelle (VO_{2AT}) < 11 ml/min/kg in Kombination mit einem VE/VCO₂-slope > 34 ein Kriterium zur Aufnahme auf die Liste zur HTx dar (33).

Ähnliches könnte für die Ergebnisse der Hämodynamikmessung gelten. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass schon an der AT wie bei maximaler Belastung keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten mit CHI bestehen. Damit könnte die CO-Bestimmung an der AT bei fehlender Ausbelastung oder Messschwierigkeiten zur Beurteilung der kardialen Stressreaktion ausreichend sein.

Des Weiteren muss einschränkend die niedrige Anzahl an untersuchten Patienten sowie die Anzahl an nicht auswertbaren Messungen beachtet werden. Bei größeren Patientenkollektiven könnten differenziertere Resultate beobachtet werden oder weitere Unterschiede, möglicherweise auch unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit diastolischer CHI, deutlicher hervortreten.

5.4 Einfluss von Weber-Klasse und Borg-Skala

Die Weber-Klassifikation ist als prognostisch wichtige Einteilung bei Patienten mit Herzinsuffizienz anerkannt (81). Ähnliches gilt für die Borg Skala, welche ein nützliches Hilfsmittel zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit darstellt (82). Die Einteilung der Weber-Klassifikation basiert auf objektiven Kriterien der kardiopulmonalen Belastbarkeit (s. oben), wohingegen die Borg-Skala auf einer

subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten beruht. Beide Klassifizierungen liefern hingegen Informationen über die Schwere der Erkrankung und der Luftnot.

Einhergehend mit den signifikanten Unterschieden der VO_2 an der AT sowie der peak VO_2 unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen auch signifikant in der Verteilung auf die Weber-Klassen. Bei Betrachtung der Borg-Stufen hingegen lässt sich kein signifikanter Unterschied erkennen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten mit eingeschränkter LVEF unter maximaler medikamentöser Therapie eine adäquate kardiale Reaktion unter Belastung aufweisen und somit auch das Empfinden von Dyspnoe und Erschöpfung adäquat und vergleichbar ist mit dem von Gesunden und Patienten mit diastolischer CHI.

5.5 Bedeutung des Zusammenhangs von Rückatmungs- und Pro-Atemzugergebnissen

Trotz der oben geschilderten Differenzen von VO_2 und Hämodynamik unter Belastung konnte mit dieser Arbeit eine signifikante Korrelation von absoluter sowie spezifischer peak VO_2 und peak CO nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde die Assoziation von peak VO_2 und peak CPO, Atemeffizienz und peak CO bzw. peak CPO sowie der Zusammenhang von peak CP und peak CO bzw. peak CPO näher untersucht, wobei sich in allen Fällen signifikante Korrelationen darstellten. Am stärksten war diese ausgeprägt zwischen absoluter peak VO_2 und peak CO sowie zwischen peak CP und peak CO.

Bisher gibt es in der Literatur wenig Arbeiten, die den Zusammenhang weiterer Parameter als der VO_2 mit CO, (Lang et al., (36), und weiteren hämodynamischen Variablen untersuchen. Eine im Journal of Cardiac Failure 2007 publizierte Arbeit untersuchte mit der Bioreaktanzmethode gemessenes CO und die kardiopulmonale Reaktion unter Belastung an 23 Herzinsuffizienten (18 systolisch und 5 mit erhaltener LVEF) und 13 gesunden Probanden. Bezüglich der Assoziation von peak VO_2 und peak CO mit $R=0,73$ und $p<0,001$ konnten durch uns frühere Ergebnisse bestätigt werden. Neu war die Untersuchung des Zusammenhangs von VE/VCO_2 -slope und CO, dessen Ergebnisse mit $R=-0,47$ und $p<0,01$ mit denen dieser Arbeit deutlich übereinstimmen (79).

5.6 Prognostischer Nutzen der Hämodynamik

Die prognostische Aussagekraft der Parameter VO_2 , Atemeffizienz sowie der CP bezüglich des Langzeitüberlebens ist bereits in früheren Studien evaluiert worden (35; 83-85). Auch der prognostische Nutzen der Hämodynamik bei Patienten mit CHI wurde schon in einigen Untersuchungen dargelegt. Einige Ergebnisse unterstützen die These, dass die Messung der Hämodynamik nicht nur eine prognostische Aussagekraft besitzt, sondern vielmehr Überlegenheit gegenüber peak VO_2 besteht. Hierbei kristallisiert sich heraus, dass eine besondere Gewichtung auf dem CPO liegt (34; 86-92).

Die älteste im Medline zitierbare Untersuchung stammt von L. B. Tan aus dem Jahre 1986 und wurde im Lancet publiziert (92). Es wurden 63 schwer akut oder chronisch herzinsuffiziente Patienten einem Dobutamin-Stresstest unterzogen und das CO mittels Thermodilution gemessen, sowie das CPO errechnet. Nach einem Jahr waren 36 von 40 Patienten mit einem $CPO > 1$ Watt noch am Leben, wohingegen 20 von 23 mit einem $CPO < 1$ Watt starben. Mit dieser Methode ist es also wahrscheinlich möglich, Hochrisikoverläufe vorauszusagen. Die Bedeutung dieser Untersuchung liegt außerdem darin, mit < 1 Watt einen ersten Grenzwert angegeben zu haben, der eine hohe Mortalität prognostiziert.

Eine neuere im Jahre 2006 publizierte und in Washington mittels Thermodilution durchgeführte Studie an 349 Patienten mit unterschiedlichster primärer Herzerkrankung zeigte ähnliche Ergebnisse (86). Es ergab sich eine starke Assoziation von CPO und Mortalität (schwächer zwischen CO und Mortalität), sowie eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Krankenhaus bei Patienten mit einem $CPO \leq 0,53$ Watt, im Gegensatz zu Patienten mit einem $CPO > 0,53$ Watt. Somit diente CPO erneut als starker, unabhängiger Mortalitätsprädiktor bei unterschiedlichsten Herzerkrankungen. Auch in dieser Studie wurde mit 0,53 Watt ein Schwellenwert angegeben. Zu der gleichen Schlussfolgerung kam die SHOCK-Studie (1993-1997) mit CPO als stärkstem unabhängigen hämodynamischen Korrelat der Mortalität im Krankenhaus bei Patienten mit kardiogenem Schock und einem Grenzwert von $\leq 0,53$ Watt (88).

Trotz der unterschiedlichen Messmethoden spiegeln alle Untersuchungen den gleichen Trend wider. Aus diesem Grund ist es dringend erforderlich, mit VO_2 , Atemeffizienz sowie CP signifikant korrelierende Variablen wie CO oder CPO, die mit der IGR erfasst werden, hinsichtlich ihres diagnostischen, prognostischen sowie die Therapiekontrolle betreffenden Nutzen in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven näher zu untersuchen.

5.7 Ausblick in die Zukunft

Wie oben erläutert stellt die peak VO_2 einen starken Prädiktor der Prognose dar, welcher jedoch nur indirekt die kontraktile Reserve und die kardiale Reaktion unter Belastung bei Patienten mit CHI widerspiegelt. Des Weiteren wird die peak VO_2 durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht und muskuläre Dekonditionierung beeinflusst (22). Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass heutzutage mittels der nicht-invasiven IGR-Methode die hämodynamische Reaktion unter Belastung in der klinischen Routine direkt gemessen werden kann. Studien belegen darüber hinaus den unabhängigen zusätzlichen prognostischen Nutzen der Hämodynamik bei Patienten mit CHI (34; 86-92). Trotzdem wurden diese innovativen Erkenntnisse noch nicht in einer multizentrischen, prospektiven Studie hinsichtlich der Fragestellung untersucht, ob die Messung der hämodynamischen Antwort unter Belastung besser die Patienten identifiziert, die für die HTx gelistet werden müssen, als die Bestimmung der peak VO_2 . Eine Neudefinition der Kriterien zur HTx mit effektiver Diskriminierung von geeigneten Patienten wäre damit möglich.

Laut Eurotransplant nahm die Zahl der durchgeführten HTx in den letzten Jahren von 623 im Jahr 2000 auf 577 im Jahr 2008, hiervon allein 356 HTx in Deutschland, ab. Andererseits existiert eine steigende Anzahl von Patienten auf der Warteliste von 489 im Jahr 2000 auf 959 im Jahr 2007, hiervon 774 allein in Deutschland (93). Ein ähnlicher Trend zeichnet sich in den USA ab. Das „National Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)“ verzeichnete 2209 HTx im Jahr 2007 im Gegensatz zu 2790 Patienten auf der Warteliste (94). Somit bleiben Spenderorgane bei steigender möglicher Empfängerzahl und längeren Zeiten auf der Warteliste selten, und es ist von enormer Wichtigkeit, die Patienten zu identifizieren, die am meisten von einer HTx profitieren (22; 27; 29; 30; 95). Die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz muss

möglichst exakt vorhergesagt werden, damit die richtige Therapieentscheidung zur exakten Zeit getroffen werden kann. Hierbei sind die Patienten für eine Herztransplantation auszuwählen, deren Überlebenschance ohne HTx geringer ausfällt als mit HTx. Die 1-Jahresüberlebensrate nach HTx beträgt 77 %, 9 % versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation. Beeinflusst wird dies vom Alter des Empfängers, dem BMI, vorbestehender Herzoperation, „high-urgency“ (HU) Transplantationsstatus, der Wartezeit auf der Transplantationsliste sowie vorhandenen mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen vor Transplantation (95).

Patienten mit CHI im Endstadium weisen schwere Einschränkungen in der Belastbarkeit und Lebensqualität auf. Trotz maximal ausgeschöpfter medikamentöser und effektiver Therapie bleibt eine stark verminderte kardiale Funktion bestehen (35). Die letzte Therapieoption stellt hierbei die HTx dar. Bei Patienten, die aufgrund kardialer Dekompensation hospitalisiert sind und abhängig sind von inotroper oder vasopressorischer intravenöser Therapie, besteht eine klare Indikation zur HTx (28). Die europäische Organisation Eurotransplant hat im Juli 2000 einen neuen Transplantationsalgorithmus eingeführt. Wurden zuvor zu 80 % die Patienten mit der längsten Wartezeit auf ein Spenderorgan bevorzugt, gibt es nunmehr für kritisch kranke Patienten mit sehr limitierter Lebenserwartung die Möglichkeit des „high-urgency“ Transplantationsprogramms, wobei jeweils eins der folgenden Kriterien erfüllt werden muss. Hierzu zählen die Notwendigkeit kontinuierlicher intravenöser inotroper Therapie, Komplikationen mit Kreislaufunterstützungssystemen, dokumentierte wiederkehrende und schwer zu bewältigende ventrikuläre Arrhythmie, beginnendes sekundäres Organversagen (nicht Multiorganversagen, dies ist ein Ausschlusskriterium) und persistierende Angina Pectoris (96). Mit der Erkrankung assoziiertes Multiorganversagen führt zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach HTx (95). Dem gegenüber mögen ambulante Patienten mit CHI zu gesund sein, um für die HTx gelistet zu werden. Die mittlere Wartezeit auf der HU-Liste beträgt $18,3 \pm 17,7$ Tage, die Gesamtwartezeit für ein Spenderorgan beläuft sich bei dieser Gruppe auf 181 ± 369 Tage, für die rein elektive HTx ergibt sich eine Wartezeit von 352 ± 180 Tagen (28; 29). Eine Studie der Universität Heidelberg zeigt jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeiten nach HTx für diese beiden Gruppen. Die 1-Jahresüberlebensrate

beträgt 85 % für die HU-Gruppe und 93 % für die elektive Gruppe. Somit ist das Vorgehen des HU-Transplantationsprogramms gerechtfertigt (29).

In Deutschland werden zur Zeit fast alle HTx aufgrund des Organmangels bei HU-gelisteten Patienten durchgeführt (30). Deshalb ist die richtige Selektion der Kandidaten für eine HTx von äußerster Wichtigkeit. Das Ziel besteht darin, Patienten zu listen, die an einer Herzinsuffizienz im Endstadium leiden, jedoch bevor ihre Erkrankung Multiorganversagen verursacht, was den Erfolg einer Transplantation signifikant verschlechtert (95). Aus diesem Grund ist die breitflächige Evaluierung der Hämodynamikmessung im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven Studie mittels IGR als neuer diagnostischer und prognostischer Untersuchungsalgorithmus aus unserer Sicht unbedingt erforderlich.

5.8 Methodenkritik

5.8.1 Atemmanöver

Wie oben beschrieben war es bei 28 % der Teilnehmer nicht möglich, ein peak CO zu ermitteln. Die Gründe hierfür liegen zum einen in den für kranke Menschen unter Belastung schwierigen Atemmanövern, wodurch die korrekte Durchmischung der Gase nicht gewährleistet ist. Weitere Gründe für misslungene Messungen lagen in dem zu kurz gewählten Intervall zwischen zwei Messungen oder nicht interpretierbaren Ergebnissen. Diese Erfahrungen werden von Lang et al. (36) in der oben angeführten Studie bestätigt, in der 14 % der Messungen aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht funktionierten. Da die Untersuchungen nicht sofort zu wiederholen sind, stellt dies ein Problem dar, was nur durch einen Erfahrungszuwachs des Untersuchers verbessert werden kann. Die Methode wurde in Validierungsstudien als einfach durchzuführen beschrieben (36; 52; 53), diese Arbeit bestätigt das jedoch nicht.

Eine am Universitätsklinikum Kopenhagen in Dänemark an 10 gesunden Probanden durchgeführte Studie zur Untersuchung der methodischen Problematik ergab, dass die Rückatmungsprozedur zur Messung des CO in Ruhe aus einer normalen tidalen Expiration heraus erfolgen sollte mit einem Beutelvolumen von 1,5-2,5 Liter und zwischen den Manövern optimalerweise 3-5 Minuten liegen sollten. Andernfalls werden

höhere oder niedrigere Werte für das CO erzielt. Variationen der Atemfrequenz in der physiologischen Spannbreite von 15-30 Atemzügen pro Minute beeinflussen die Ergebnisse hingegen nicht (97). Aussagen zur Methodik unter Belastung wurden in dieser Studie nicht getroffen. Die Erfahrungen unserer Arbeit zeigen allerdings, dass bei Über- oder Unterschreitung der vom Hersteller geforderten Atemfrequenz Fehlermeldungen nach einem „Rebreathing“ auftauchen, die auf die falsche Atemfrequenz hinweisen. In einigen Fällen werden auch nur zwei statt drei Atemzüge in die Analyse miteinbezogen, was die Genauigkeit der Ergebnisse verringert.

5.8.2 Messung der Herzfrequenz

Ein weiteres Problem während dieser Untersuchung bestand darin, dass die Messung der HF, besonders unter Belastung, über den Sauerstoffsensor ungenau war. Das Computerprogramm des Innocor ist bislang noch nicht in der Lage, Herzfrequenzdaten aus dem gleichzeitig aufgezeichneten EKG in das Innocor zu integrieren; Aktualisierungen hierfür werden vom Hersteller im Laufe des Jahres 2009 erwartet. Dies führte dazu, dass Parameter, welche die HF beinhalten, falsch angegeben wurden und nicht in die Befundbeurteilung eingehen durften. Dies betraf besonders den sehr aussagekräftigen Parameter Sauerstoffpuls (Panel 2), welcher z. B. bei belastungsinduzierter Myokardischämie erniedrigt ist, plateauartig verläuft oder sogar abfällt. Eine weitere wichtige und abhängige Größe ist das Schlagvolumen, welches über das CO und die HF errechnet wird. Die Bestimmung der HRR wurde in dieser Arbeit über die HF des EKG vorgenommen.

5.8.3 Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme

Die Werte für die VO_2 wurden für alle 30 Sekunden gemittelt. Die Bestimmung der maximalen VO_2 erfolgte über den höchsten Wert, der während der Belastung über diese Mittelung erzielt wurde. Bei den meisten Patienten ist dies tatsächlich am Ende der Belastung der Fall, im Gegensatz zum CO (s. oben). Während eines Rückatmungsmanövers werden keine Pro-Atemzug-Werte aufgezeichnet. Nach Beendigung eines Rückatmungsmanövers dauert es 30 Sekunden, bis die erneute Aufzeichnung der Gasaustauschparameter beginnt. Somit muss der Patient nach der letzten Messung des CO noch mindestens 30 Sekunden weiterlaufen, damit die

maximale VO_2 erfasst werden kann. Da die Patienten zu diesem Zeitpunkt aber schon absolut erschöpft sind, findet diese Aufzeichnung in vielen Fällen nicht mehr statt, so dass das eigentliche peak VO_2 nicht ermittelt werden kann und zu niedrig geschätzt wird. Die Software müsste dahingehend weiterentwickelt werden, diese Zeitspanne so kurz wie möglich zu halten.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 43 Patienten mit CHI (12 systolische, 31 diastolische) sowie 10 Gesunde im Rahmen einer standardisierten Laufbandspiroergometrie mit nicht-invasiver Hämodynamikmessung untersucht. Alle Probanden rekrutierten sich aus regulären Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité – Campus Virchow-Klinikum. Die gesunden Probanden wurden im Rahmen einer kardialen Ausschlussdiagnostik untersucht.

Die zunächst zu beantwortende Fragestellung lautete: Ist die nicht-invasive IGR-Methode zur Messung der Hämodynamik unter Belastung in der klinischen Routine einsetzbar? Weiterhin sollte die Frage geklärt werden, ob die Messung hämodynamischer Parameter während Belastungsuntersuchungen einen zusätzlichen Nutzen bei der Evaluierung von Patienten mit CHI bietet und die klinische Schwere der Erkrankung besser abbilden können. Schließlich sollte untersucht werden, ob Patienten mit eingeschränkter Herzleistung in Ruhe diese unter Belastung adäquat steigern können.

Neben der Bestätigung bereits weitreichend bekannter Fakten wie die Einschränkung der maximalen VO_2 und der Atemeffizienz bei Patienten mit CHI, lieferte die vorliegende Untersuchung folgende Ergebnisse:

1. Zunächst konnte nach intensiver Einarbeitung die Methode der nicht-invasiven Messung der Hämodynamik während der Spiroergometrie mittels IGR erfolgreich in der Klinik etabliert werden. Somit ist es möglich, traditionelle Parameter der Spiroergometrie wie die peak VO_2 simultan mit hämodynamischen Parametern zu verbinden und die Evaluation von Patienten mit CHI um diese Messparameter zu ergänzen. Die IGR ist hierbei ein relativ einfaches Messinstrument zur Bestimmung des CO in Ruhe sowie unter Belastung, das dennoch viel Übung vom Untersucher erfordert und wichtiger technischer Nachbesserungen bedarf, wie z. B. der Integrierung der HF des EKGs in die Analyse des Innocor oder die Verkürzung der Latenzzeit zwischen Aufzeichnung von Rückatmungswerten und Pro-Atemzug Messergebnissen. Des Weiteren stellen die

durchzuführenden Atemmanöver hohe Anforderungen an den Patienten, die mit der Schwere der Erkrankung zunehmen.

2. Die diskutierten hämodynamischen Parameter scheinen bei der Evaluierung von Patienten mit CHI eine bedeutsame Rolle zu spielen. Trotz signifikanter Unterschiede hinsichtlich der peak VO_2 , des CO und des CPO in Ruhe konnte gezeigt werden, dass Patienten mit systolischer CHI und eingeschränkter LVEF in der Lage sind, eine adäquate kontraktile Reserve unter Belastung zu präsentieren, die sich von der Kontrollgruppe nicht unterschied.

3. Ein weiteres wichtiges Ergebnis findet sich hinsichtlich des Unterschieds von maximaler und submaximaler Belastung. Trotz fehlender Ausbelastung in den Gruppen mit Herzinsuffizienz ermöglicht die Erhebung der Befunde an der AT aussagekräftige und richtungsweisende Ergebnisse auch für die Hämodynamik. Die Evaluation der Hämodynamik unter Fokussierung auf die AT ermöglicht einen zusätzlichen, inkrementellen Nutzen und erhöhte prognostische Aussagekraft der Spiroergometrie.

Im Rahmen der Risikostratifizierung von Kandidaten zur HTx können auf diese Weise Patienten untersucht werden, ohne sie einem zusätzlich erhöhten Risiko durch die maximale körperliche Beanspruchung auszusetzen. Aufgrund des lang bestehenden und weiterhin zunehmenden Mangels an Spenderorganen bei steigender möglicher Empfängerzahl ist eine hochselektive Auswahl von möglichen Kandidaten nötig. Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit bestätigen deshalb einerseits erste Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen mit dieser Messmethodik. Sie unterstützen andererseits aber auch die Notwendigkeit der weiteren Datenerfassung auf breiter klinischer Ebene, um den prognostischen Wert der gefundenen Ergebnisse sowie die Methode in breiter klinischer Anwendung besonders bei Patienten mit schwerer CHI zu belegen. Diese Arbeit unterstützt das neue Konzept, hämodynamische Daten neben der peak VO_2 und dem VE/VCO_2 -slope zur Risikoabschätzung und Transplantationsevaluierung bei Patienten mit systolischer CHI unter optimaler medikamentöser Therapie zu nutzen.

Literaturverzeichnis

1. Definition Herzinsuffizienz. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=11227&suchstring=Herzinsuffizienz&query_id=&sprache=D&fund_typ=DEF&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=13018299&hlp_nr=3&p_janein=J . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10 (10):933-989
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al: Aetiology, comorbidity and drug therapy of chronic heart failure in the real world: the EPICA substudy. Eur J Heart Fail 2004; 6 (6):801-806
4. Thomas S, Rich MW: Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. Clin Geriatr Med 2007; 23 (1):1-10
5. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al: Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117 (4):e25-146
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al: The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (4 Suppl A):6A-13A
7. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al: Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4):531-539
8. Rich MW: Management of heart failure in the elderly. Heart Fail Rev 2002; 7 (1):89-97
9. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, et al: The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. Am Heart J 2004; 147 (1):74-78
10. Lebenszeitprävalenz von Herz-/Kreislaufkrankungen. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=9779&suchstring=Herzinsuffizienz&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=2&vt=1&verwandte=1

[&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=20&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast
&p_aid=28163001&hlp_nr=3&p_janein=J](#) . 5-8-2008.
Ref Type: Electronic Citation

11. Fact Sheet Herzinsuffizienz.
<http://www.knhi.de/html/Publikationen/publikationen.htm> . 2005.
Ref Type: Electronic Citation
12. Fact Sheet Herzinsuffizienz.
<http://www.knhi.de/Kompetenznetz/Publikationen/2008/KNHI-FactSheet200807.pdf> . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
13. WHO Health data 2005. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=9051&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_lfd_nr=1&p_news=&p_aid=18290701&hlp_nr=1&p_janein=J . 5-8-2008.
Ref Type: Electronic Citation
14. Fischer M, Baessler A, Holmer SR, et al: [Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction in the general population of Germany: results of an echocardiographic study of a large population-based sample]. Z Kardiol 2003; 92 (4):294-302
15. Krankheitskosten. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=10912&suchstring=Krankheitskosten&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=5&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=18290701&hlp_nr=3&p_janein=J . 5-8-2008.
Ref Type: Electronic Citation
16. 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 (18):1397-1402
17. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, et al: Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. Arch Intern Med 1999; 159 (5):505-510
18. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al: Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004; 110 (17):2618-2626
19. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al: Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. JAMA 2007; 297 (1):61-70

20. Störk S, Angermann CE: Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz. Versorgungsforschung und Krankheitsmanagement. Gesundheit und Gesellschaft. Wissenschaft 2007; (7):14-22
21. Todesursachenstatistik. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/34682510/74549819 . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
22. Mancini D, Katz S, Donchez L, et al: Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. Circulation 1996; 94 (10):2492-2496
23. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al: Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107 (15):1991-1997
24. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al: The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation 2006; 113 (11):1424-1433
25. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al: Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation 2002; 106 (24):3068-3072
26. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, et al: Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46 (6):1019-1026
27. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, et al: The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. Ann Thorac Surg 1999; 67 (3):723-730
28. Kamiya H, Koch A, Sack FU, et al: Who needs 'bridge' to transplantation in the presence of the Eurotransplant high-urgency heart transplantation program? Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34 (6):1129-1133
29. Koch A, Tochtermann U, Remppis A, et al: The Eurotransplant High-Urgency Heart Transplantation Program: an option for patients in acute heart failure? Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54 (6):414-417
30. Komoda T, Hetzer R, Lehmkuhl HB: Destiny of candidates for heart transplantation in the Eurotransplant heart allocation system. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34 (2):301-306

31. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, et al: Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13 (2):150-164
32. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al: Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002; 106 (24):3079-3084
33. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al: Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25 (9):1024-1042
34. Williams SG, Cooke GA, Wright DJ, et al: Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22 (16):1496-1503
35. Williams SG, Jackson M, Cooke GA, et al: How do different indicators of cardiac pump function impact upon the long-term prognosis of patients with chronic heart failure? *Am Heart J* 2005; 150 (5):983
36. Lang CC, Karlin P, Haythe J, et al: Ease of noninvasive measurement of cardiac output coupled with peak VO₂ determination at rest and during exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99 (3):404-405
37. Lang CC, Agostoni P, Mancini DM: Prognostic significance and measurement of exercise-derived hemodynamic variables in patients with heart failure. *J Card Fail* 2007; 13 (8):672-679
38. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, et al: Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (2):429-435
39. Karlman Wasserman, James E.Hansen, Darryl Y.Sue, et al: Principles of Exercise Testing and Interpretation. 2005
40. F.Boldt, J.Hansel MH, H.Löllgen, et al. S1-Leitlinie Vorsorgeuntersuchung im Sport. http://www.dgsp.de/downloads/Leitlinien/S1_Leitlinie.pdf . 2007. Ref Type: Electronic Citation
41. H.Löllgen. Tabellen und Abbildungen zur Belastungsuntersuchung im Sport - DGSP Leitlinien. <http://www.dgsp.de/downloads/mixed/Leitlinien-Abbildungen-Tabellen.pdf> . 2005. Ref Type: Electronic Citation

42. Rolf F.Kroidl, Stefan Schwarz, Burghart Lehnigk: Kursbuch Spiroergometrie. 2007
43. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, et al: Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J* 2007; 83 (985):675-682
44. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106 (14):1883-1892
45. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16 (6):741-751
46. Tabet JY, Metra M, Thabut G, et al: Prognostic value of cardiopulmonary exercise variables in chronic heart failure patients with or without beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98 (4):500-503
47. Brutsaert DL, De Keulenaer GW: Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21 (3):240-248
48. Lund LH, Mancini DM: Peak VO₂ in elderly patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125 (2):166-171
49. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, et al: A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23 (10):806-814
50. Giardini A, Specchia S, Berton E, et al: Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *Am Heart J* 2007; 154 (3):441-447
51. Agostoni P, Cattadori G, Apostolo A, et al: Noninvasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas rebreathing technique: a new tool for heart failure evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (9):1779-1781
52. Dong L, Wang JA, Jiang CY: Validation of the use of foreign gas rebreathing method for non-invasive determination of cardiac output in heart disease patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6 (12):1157-1162
53. Gabrielsen A, Videbaek R, Schou M, et al: Non-invasive measurement of cardiac output in heart failure patients using a new foreign gas rebreathing technique. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102 (2):247-252

54. Liu Y, Menold E, Dullenkopf A, et al: Validation of the acetylene rebreathing method for measurement of cardiac output at rest and during high-intensity exercise. Clin Physiol 1997; 17 (2):171-182
55. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117 (6):743-753
56. Karlman Wasserman, James E.Hansen, Darryl Y.Sue, et al: Principles of Exercise Testing and Interpretation. 2005
57. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26 (11):1115-1140
58. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. Eur Respir J 1997; 10 (11):2662-2689
59. Gemessene und berechnete hämodynamische Parameter beim Rechtsherzkatheterismus (Swan Ganz). http://home.worldcom.ch/jjmottet/Files_d/Cardio_d.html . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
60. Sauerstofftransportsystem. <http://www.rudolf-deiml.homepage.t-online.de/Kapitel01.html> . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
61. Boemke W., Krebs M.O., Rossaint R. Blutgasanalyse. <http://www.springerlink.com/content/0nq287m0kpjnw8n0/fulltext.pdf> . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
62. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, et al: Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. J Appl Physiol 1983; 55 (5):1558-1564
63. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, et al: Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13 (3):300-311
64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al: How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and

Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.
Eur Heart J 2007; 28 (20):2539-2550

65. Rolf F.Kroidl, Stefan Schwarz, Burghart Lehnigk: Kursbuch Spiroergometrie. 2007
66. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, et al: Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Circulation 2005; 112 (5):771-776
67. Rolf F.Kroidl, Stefan Schwarz, Burghart Lehnigk: Kursbuch Spiroergometrie. 2007
68. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. J Appl Physiol 1986; 60 (6):2020-2027
69. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, et al: Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of the V-slope method for anaerobic threshold determination. Chest 1988; 94 (5):931-938
70. Chase P, Arena R, Myers J, et al: Relation of the prognostic value of ventilatory efficiency to body mass index in patients with heart failure. Am J Cardiol 2008; 101 (3):348-352
71. Salvadori A, Fanari P, Fontana M, et al: Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. Respiration 1999; 66 (1):25-33
72. Seres L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, et al: [Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity]. Rev Esp Cardiol 2003; 56 (6):594-600
73. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, et al: The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (5):1049-1057
74. Guazzi M, Myers J, Arena R: Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46 (10):1883-1890
75. Arruda AL, Pellikka PA, Olson TP, et al: Exercise capacity, breathing pattern, and gas exchange during exercise for patients with isolated diastolic dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20 (7):838-846
76. Farr MJ, Lang CC, Lamanca JJ, et al: Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. Am J Cardiol 2008; 102 (2):203-206

77. Barmeyer A, Mullerleile K, Mortensen K, et al: Diastolic dysfunction in exercise and its role for exercise capacity. *Heart Fail Rev* 2008;
78. Samejima H, Omiya K, Uno M, et al: Relationship between impaired chronotropic response, cardiac output during exercise, and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Jpn Heart J* 2003; 44 (4):515-525
79. Myers J, Gujja P, Neelagaru S, et al: Cardiac output and cardiopulmonary responses to exercise in heart failure: application of a new bio-reactance device. *J Card Fail* 2007; 13 (8):629-636
80. Lepretre PM, Koralsztein JP, Billat VL: Effect of exercise intensity on relationship between VO₂max and cardiac output. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36 (8):1357-1363
81. Guazzi M, Myers J, Abella J, et al: The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 129 (1):86-92
82. Asakuma S, Fujiwara M, Ohyanagi M, et al: A simple, reliable method of assessing exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (1):52-56
83. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou DC, et al: VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (4):420-427
84. Bol E, de Vries WR, Mosterd WL, et al: Cardiopulmonary exercise parameters in relation to all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000; 72 (3):255-263
85. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, et al: A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (4):267-272
86. Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA: Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Heart J* 2007; 153 (3):366-370
87. Williams SG, Tzeng BH, Barker D, et al: Comparison and relation of indirect and direct dynamic indexes of cardiac pumping capacity in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96 (8):1149-1150
88. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, et al: Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (2):340-348

89. Cotter G, Williams SG, Vered Z, et al: Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18 (3):215-222
90. Scharf C, Merz T, Kiowski W, et al: Noninvasive assessment of cardiac pumping capacity during exercise predicts prognosis in patients with congestive heart failure. *Chest* 2002; 122 (4):1333-1339
91. Tan LB, Littler WA: Measurement of cardiac reserve in cardiogenic shock: implications for prognosis and management. *Br Heart J* 1990; 64 (2):121-128
92. Tan LB: Cardiac pumping capability and prognosis in heart failure. *Lancet* 1986; 2 (8520):1360-1363
93. Eurotransplant. http://www.eurotransplant.nl/?id=peryear_public . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
94. National Organ Procurement and Transplantation Network. National Organ Procurement and Transplantation Network . 2009.
Ref Type: Electronic Citation
95. Tjang YS, van der Heijden GJ, Tenderich G, et al: Survival analysis in heart transplantation: results from an analysis of 1290 cases in a single center. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33 (5):856-861
96. Komoda T, Hetzer R, Lehmkuhl HB: Influence of new Eurotransplant heart allocation policy on outcome of heart transplant candidates in Germany. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27 (10):1108-1114
97. Damgaard M, Norsk P: Effects of ventilation on cardiac output determined by inert gas rebreathing. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25 (3):142-147

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

Erklärung

„Ich, Arabel Vanessa Zimmermann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema ‚Etablierung der nicht-invasiven Hämodynamik mittels Inertgasrückatemmethode bei Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben! Mein primärer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Rainer Dietz für die Möglichkeit, die Arbeit in der von ihm geleiteten Abteilung durchzuführen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer und Mentor Herrn Dr. Dr. Mathias Rauchhaus bedanken, der mir dieses Thema zur Verfügung gestellt und dessen Ausarbeitung ermöglicht hat. Darüber hinaus möchte ich mich bei ihm für seine tatkräftige Unterstützung und das Engagement bedanken, das er bei vielen Fragen und Betrachtungen sowie bei der Überarbeitung zeigte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Martin Schünemann und Frau Andrea Raetke für ihre motivierende Unterstützung in schwierigen Phasen und äußerst engagierte Assistenz bei den Untersuchungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Amalia Vaz Pérez für ihre wertvollen Ratschläge bei den statistischen Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit sowie bei Frau Kerstin Kühn für ihre abschließende Durchsicht der Dissertation.

Ein spezieller Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz für die gute Zusammenarbeit.

Recht herzlich danke ich den Patienten und Probanden, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben, und ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Meinem Lebenspartner Thomas Amend sowie meinem Sohn Anton Amend möchte ich für ihre Unterstützung, Geduld und Nachsicht in arbeitsintensiven Abschnitten danken und für den Ansporn, wenn ich ihn brauchte.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern für ihre vorbehaltlose Unterstützung während des gesamten Studiums und den Rückhalt, auf den ich mich immer verlassen kann.