

Coll Barroso M<sup>1,2\*</sup>, Nickl W<sup>3,5\*</sup>, Schumacher C<sup>1</sup>, Hilberg T<sup>2</sup>, Wehmeier U<sup>2</sup>, Scheffold TH<sup>5</sup>, Fühth R<sup>4,5</sup>, Lankisch M<sup>4,5</sup>, Lukic I<sup>1,5</sup>, Dinh W<sup>1,4,5</sup>

# Systemvaskulärer Widerstand vor und nach körperlicher Belastung bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

## *Systemvascular Resistance at Rest and Under Physical Exercise in Patients with Diastolic Heart Failure*

<sup>1</sup>CoroVital, Institut für Sportmedizin am Herzzentrum, Wuppertal

<sup>2</sup>Lehrstuhl für Sportmedizin, Bergische Universität Wuppertal

<sup>3</sup>Elisabeth- Krankenhaus Essen, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Essen

<sup>4</sup>Helios Kliniken Wuppertal, Medizinische Klinik 3, Kardiologie, Wuppertal

<sup>5</sup>Institut für Herz- Kreislaufforschung/Universität Witten/Herdecke

\*Equally Contribution

### ZUSAMMENFASSUNG

**Problemstellung:** Die Symptomatik von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (DHI) manifestiert sich primär als Belastungsintoleranz. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit DHI die Interaktion zwischen zentraler und peripherer Hämodynamik, die sogenannte ventrikulo-arterielle Kopplung, gestört ist. Als Pathomechanismus wird unter anderem ein erhöhter Gefäßwiderstand (SVR, systemvaskulärer Widerstand) diskutiert. Untersucht wurde daher die Hypothese eines verminderten Abfalls des SVR unter körperlicher Belastung bei Patienten mit DHI im Vergleich zu Kontrollprobanden. **Methoden:** Patienten mit klinisch manifester DHI und asymptomatische Kontrollen wurden unter Verwendung eines Inertgas-Rückatmungssystems (Innocor<sup>TM</sup>) in Kombination mit einer Spiroergometrie untersucht. Dabei wurden als primärer Endpunkt der SVR, die Sauerstoffaufnahme in Ruhe und unter maximaler Belastung bestimmt.

**Ergebnisse:** 10 Patienten mit DHI (Alter 69 ± 10 Jahre) und 9 Kontrollprobanden (Alter 60 ± 10 Jahre) wurden untersucht. Der  $VO_{2peak}$  betrug 15,4 ml/kg/min in der DHI Gruppe und 21,4 ml/kg/min in der Kontrollgruppe ( $p=0,008$ ). Der SVR in Ruhe unterschied sich nicht (24,1 mmHg/ml/min vs. 23,8 mmHg/ml/min,  $p=0,92$ ). Unter maximaler Belastung lag der SVR bei 14,5 mmHg/ml/min (DHI) bzw. 9,8 mmHg/ml/min (Kontrollgruppe,  $p=0,01$ , RQ 0,99 vs. 0,93;  $p=0,13$ ). Der SVR fiel unter Belastung um 39% bei DHI, dagegen um 58% in der Kontrollgruppe. Ein verminderter Abfall des SVR korrelierte mit einem verminderten  $VO_{2peak}$  ( $r=0,7$ ,  $p=0,001$ ). **Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit DHI führt eine verminderte Nachlastsenkung unter Belastung zu einer Störung der ventrikulo-arteriellen Interaktion und ist als Teilaspekt der Leistungslimitierung anzusehen. Dies unterstützt die Vorstellung, dass die DHI eine Systemerkrankung des Herzens, der Muskulatur und der Gefäße darstellt.

**Schlüsselwörter:** Diastolische Herzinsuffizienz, peripherer Widerstand, Sauerstoffaufnahme, Innocor<sup>TM</sup>.

### EINLEITUNG

Die chronische Herzinsuffizienz zählt zu den führenden Krankheiten der westlichen Welt mit Blick auf Epidemiologie und sozioökonomischer Bedeutung. Neuere Untersuchungen zeigen, dass etwa 50% der herzinsuffizienten Patienten eine normale Ejektionsfraktion (EF) größer 55% aufweisen (diastolische Herzinsuffizienz, DHI) (2, 14). Eine isolierte DHI ist definiert durch klinische Zeichen

### SUMMARY

**Problem:** The symptoms of patients with diastolic heart failure (DHI) manifest primarily in exertional intolerance. Research findings indicate that the interaction between the central and peripheral hemodynamics, the so-called "ventriculoarterial coupling", is disturbed. Increased system vascular resistance (SVR) is among the pathomechanisms discussed as the causate. We tested the hypothesis of a reduced SVR decrease under physical strain in patients with DHI compared to controls. **Methods:** Patients with symptomatic DHI and asymptomatic controls were examined under application of an inert gas rebreathing system (Innocor<sup>TM</sup>) combined with spirometry. The primary endpoints were the SVR as well as the  $VO_{2peak}$  measured at rest and under maximum exercise. **Results:** 10 patients with DHI (aged 69 ± 10 years) and 9 controls (aged 60 ± 10 years) were examined. The  $VO_{2peak}$  was 15.4 ml/kg/min in the DHI group and 21.4 ml/kg/min in the control group ( $p=0.0008$ ), respectively. The SVR at rest was identical for both groups (24.1 mmHg/ml/min vs. 23.8 mmHg/ml/min,  $p=0.92$ ). Under maximum exercise, the SVR was 14.5 mmHg/ml/min (DHI) resp. 9.8 mmHg/ml/min (control group,  $p=0.01$ ; RQ 0.99 vs. 0.93;  $p=0.13$ ) and decreased by 39% in the group with DHI compared to a decrease by 58% in controls. A lowered decrease of the SVR correlated with a lowered  $VO_{2peak}$  increase ( $r=0.7$ ,  $p=0.001$ ). **Discussion:** In patients with DHI, a diminished afterload decrease entails a disturbance of the ventriculoarterial interaction and is an aspect of performance limitation in patients with DHI. This supports the notion that DHI is a systemic disease of the heart, musculature and vessels.

**Key Words:** Diastolic Heart Failure, peripheral vascular resistance, Oxygen uptake, Innocor<sup>TM</sup>.

der manifesten Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer linksventrikulärer Ruhelfunktion und echokardiographischem Nachweis einer diastolischen Dysfunktion. Unterschieden werden hierbei die leichtgradige asymptomatische diastolische Dysfunktion (Schweregrad I, Relaxationsstörung) und die symptomatische diastolische Herzinsuffizienz (Schweregrad II und III), welche im Gegensatz zur asymptomatischen diastolischen Dysfunktion mit erhöhten linksatrialen Füllungsdrücken einhergeht (13).

Die Mortalität der diastolischen Herzinsuffizienz unterscheidet sich nicht von der systolischen Herzinsuffizienz (2). Während eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz die Symptomatik bessert sowie die Mortalität senkt, hat dieser etablierte Therapieansätze bei DHI bisher versagt (15). Ein wesentlicher Grund hierfür ist die noch nicht ausreichend verstandene Pathophysiologie der DHI.

Die systolische Herzinsuffizienz wird heute nicht mehr als eine isolierte Herzerkrankung, sondern als komplexe Systemerkrankung aufgefasst, wobei neben dem Herz-Kreislauf-System insbesondere das neurohumorale System und die Muskulatur involviert sind (6).

Klinisch unterscheiden sich die systolische und diastolische Herzinsuffizienz kaum. Daher liegt der Analogieschluss nahe, dass auch die DHI ebenfalls keine isolierte Herzerkrankung darstellt.

Die Diagnosestellung bei Patienten mit DHI erfolgt anhand von Ruheuntersuchungen wie z.B. der Echokardiographie oder der invasiven Registrierung der Hämodynamik. Dem gegenüber steht ein Beschwerdebild, welches sich in Form von Dyspnoe und Leistungsminderung unter körperliche Belastung manifestiert.

Die Leitsymptome der Herzinsuffizienz wie auch der objektive Grad der Leistungseinschränkung der betroffenen Patienten zeigen bei systolischer Herzinsuffizienz keine befriedigende Korrelation zum Ausmaß der EF (8), stehen dafür aber in enger Beziehung zu extrakardialen, peripheren Faktoren. In verschiedenen Untersuchungen konnte bei systolischer Herzinsuffizienz gezeigt werden, dass Patienten von einer körperlichen Trainingstherapie profitieren (5). Der Trainingseffekt beruht dabei unter anderem auf einer günstigen Beeinflussung der neuroendokrinen Aktivierung und des kardialen Myopathiesyndroms, wohingegen sich die zentrale Hämodynamik kaum verändert. Diese Erkenntnisse haben zu einem veränderten pathophysiologischen Erklärungsmodell der systolischen Herzinsuffizienz (neurohumorale Hypothese, Muskelhypothese) und Paradigmenwechsel in der Therapie der Erkrankung geführt.

Auch für Patienten mit DHI wurde gezeigt, dass die objektive kardiopulmonale Leistungseinschränkung durch ein systematisches Training verbessert wird. Insbesondere die Interaktion der zentralen und peripheren Hämodynamik (sog. „ventrikulo-arterielle Kopplung“) ist eine wichtige Determinante der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit (9) und scheint bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz beeinträchtigt zu sein (11).

Ziel unserer Pilotstudie war es festzustellen, ob die verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit DHI mit Indikatoren einer gestörten peripheren Hämodynamik korreliert. Unter der Hypothese, dass der periphere Gefäßwiderstand bei Belastung erhöht ist, wurde spiroergometrisch und ergänzend anhand einer Inertgas-Rückatmungsmethode sowohl die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) als auch der systemvaskuläre Gefäßwiderstand unter Maximallast gemessen. Die Methode der Inertgasrückatmung wurde in verschiedenen klinischen Studien gegen Standardmethoden wie z.B. Herzkatheter und Magnetresonanztomographie validiert (7,16). Der Patient atmet dabei aus einem geschlossenen Rückatmungssystem ein Gasgemisch, überwiegend bestehend aus Sauerstoff und sehr geringen Mengen von zwei physiologischen Inertgasen – eines im Blut löslich, eines unlöslich. Der Test dauert 5 Atemzüge oder 15 Sekunden. In dieser Zeit ist das lösliche Gas in das Blut übergegangen, das die ventilerten Teile der Lunge durchströmt. Gemessen wird dann die Konzentration des

im Blut löslichen Gases und berechnet dessen Auswaschrate; diese ist proportional zum Herzzeitvolumen.

## MATERIAL UND METHODEN

### Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 10 Patienten (Alter  $69 \pm 10$  Jahre), die im Herzzentrum Wuppertal mit den klinischen Symptomen einer manifesten isolierten DHI untersucht wurden. Des Weiteren wurden 9 konsekutive Kontrollpatienten (Alter  $60 \pm 10$  Jahre) ohne Herzinsuffizienzsymptomatik, mit normaler EF und normaler diastolischer Funktion oder leichtgradiger diastolischer Relaxationsstörung untersucht. Die stationäre Aufnahme der Kontrollpatienten erfolgte mit vermuteter oder bekannter koronarer Herzerkrankung zur invasiven Diagnostik.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit reduzierter EF  $< 55\%$ , relevanten Klappenventilen (höhergradige Stenosen oder Insuffizienzen  $> \text{Grad } 2$ ), Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, höhergradigen ventrikulären Arrhythmien, stattgehabten oder geplanten Koronarinterventionen binnen 6 Wochen, Lungenfunktionsstörung oder intrakardialen Shunts.

### Echokardiographie

Eine Echokardiographie erfolgte mit einem kommerziell verfügbaren System (Vivid 7, GE Healthcare, Horten, Norwegen). Erfasst wurden: linker Vorhof (LA) Größe (LA Volumen Index, LAi in  $\text{ml}/\text{m}^2$ ) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF). Die diastolische Funktionsbestimmung erfolgte basierend auf den aktuellen Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Echokardiographie (13) anhand folgender Parameter: Mitraleinstromprofil: früh- (E) und späte (A) diastolische Einstromgeschwindigkeit, E/A Ratio, Geschwindigkeit der diastolischen Relaxation im Gewebedoppler des medialen und lateralen Mitralanulus: frühe diastolische Geschwindigkeit ( $E'$  medial und lateral) und die  $E/E'$  Ratio. Die frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit im medialen und lateralen Mitralanulus wurde gemittelt und ins Verhältnis zur frühdiastolischen Mitraleinstromgeschwindigkeit E gesetzt:  $E/avE'$ . Eine schwere diastolische Dysfunktion (Pseudonormalisierung) wurde wie folgt definiert 1)  $E/A$  Verhältnis  $0,8-1,5$ ,  $E/avE'$   $9-12$ ,  $LAi \geq 34 \text{ml}/\text{m}^2$  und  $E'$  medial  $< 8 \text{cm}/\text{s}$  oder 2)  $E/A > 2$ ,  $E/avE'$   $9-12$ ,  $LAi \geq 34 \text{ml}/\text{m}^2$  und  $E'$  medial velocity  $< 8 \text{cm}/\text{s}$ . Die Muskelmasse wurde wie folgt bestimmt: Muskelmasse (g) =  $0,8 \{1,04 [([LV \text{ enddiastolischer Diameter} + \text{Septumdicke} + \text{Posterolateralwand}]^3 - LVEDD^3)]\} + 0,6$  (12).

### Spiroergometrie und nicht invasive Bestimmung des SVR

Eine Spiroergometrie wurde unter begleitender Messung des pulmonalen Blutflusses mit einem Inertgas-Rückatmungssystem (IGR, Innocor<sup>TM</sup>, Innovision A/S, Dänemark, Software 6.11) durchgeführt. Die Meßmethode ist im Detail bereits vorab beschrieben worden (4) und ist bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, sowohl in Ruhe als auch unter Belastung validiert (1,17). Der zentralvenöse Druck wurde anhand der Weite der Vena cava inferior abgeschätzt (12). Der pulmonale Blutfluss ist in Abwesenheit eines Shunts mit dem Herzminutenvolumen (CO, cardiac output) identisch. Der systemvaskuläre Widerstand SVR setzt sich folgendermaßen zusammen:  $SVR = (\text{mittlerer systemarterieller RR} - \text{zentraler Venendruck})/\text{CO}$ .

**Tabelle 1:** Demographische und klinische Daten

ACE = Angiotensin converting enzyme, BMI = Body mass index, EF = Ejektionsfraktion, DHI = Diastolische Herzinsuffizienz; KHK = koronare Herzerkrankung, Werte: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. %.

Parameter	DHI (n=10)	Kontrollen (n=9)	p-Wert
Alter	69 $\pm$ 10	60 $\pm$ 10	0,06
Männlich (%)	60	78	0,37
Körpergröße (cm)	172 $\pm$ 7	176 $\pm$ 9	0,36
Körpergewicht (kg)	83 $\pm$ 20	94 $\pm$ 24	0,31
Arterielle Hypertonie (n,%)	9/90	5/58	0,18
KHK (n,%)	6/60	7/78	0,18
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 $\pm$ 6	29,6 $\pm$ 5	0,42
Bauchumfang (cm)	107 $\pm$ 16	106 $\pm$ 23	0,99
Hüftumfang (cm)	111 $\pm$ 10	106 $\pm$ 13	0,43
EF (%)	67 $\pm$ 10	67 $\pm$ 9	0,99
Hämoglobin (g/dl)			
$\beta$ -Blocker (n,%)	4/40	3/30	0,81
NYHA $\geq$ II (n,%)	8/80	4/44	0,28

Die Belastungsuntersuchung wurde bei 0 Watt begonnen und im Stufenprotokoll (je 2 min.) erhöht. Ziel war eine Ausbelastung innerhalb 12-15 Minuten zur konsekutiven Messung des systemvaskulären Widerstandes. Die Untersuchung wurde symptomlimitiert (Dyspnoe, Schwäche) durchgeführt. Zielkriterium war die submaximale Herzfrequenz = 200 - Lebensalter in Jahren) und die maximal erreichte Wattzahl als Referenz der maximalen Belastbarkeit. Diese wurde vorab in einer klassischen Ergometrie im Rahmen der Klinikroutine bestimmt. Die mittlere Steigerung pro Stufe betrug 7 Watt/2 Minuten.

Die Messung des Schlagvolumens und Herzzeitvolumens kann frühestens nach 3 Minuten erfolgen, um eine komplette Auswaschung des Inertgases zu gewährleisten. Daher erfolgte eine HZV Messung unter Belastung alle vier Minuten auf der korrespondierenden Belastungsstufe.

### Statistik

Die Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt (SPSS 17.0, Chicago, IL). Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Ein alpha Fehler < 0,05 wurde als signifikant festgelegt. Der Vergleich zwischen zwei Gruppen wurde bei Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) mit der „einfaktoriellen Varianzanalyse“ (ANOVA) durchgeführt, bei kategorialen Parameter wurde der Fisher-Test angewandt. Bei Nachweis einer signifikanten Assoziation führten wir eine Adjustierung mittels multivariabler Regressionsanalyse für kontinuierliche Daten durch.

Paarweise vorliegende kontinuierliche Variablen wurden auf der Grundlage des Pearson-Korrelationskoeffizienten untersucht.

### ERGEBNISSE

Die demographischen und wesentlichen klinischen Parameter sind in Tab. 1 abgebildet, die wesentlichen Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung und Inertgas-Rückatmung sind

**Tabelle 2:** Echokardiographie, Spiroergometrie und Innocor™-Daten  
E = frühe diastolische Mitraleinstromgeschwindigkeit, A = späte diastolische Mitraleinstromgeschwindigkeit, E' = Mitralanulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler, DHI = Diastolische Herzinsuffizienz, GLS = global longitudinal strain, FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde, FVC = forcierte Vitalkapazität, EF = Ejektionsfraktion; IVS = Interventrikulärseptum, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LAi = linksatrialer Volumen index; RQ = respiratorischer Quotient, SVR = systemvaskulärer Widerstand.  $VO_{2peak}$  = maximal erreichte Sauerstoffaufnahme unter Belastung. \* = Signifikanter Unterschied  $p < 0,05$ . SVRx = relativer Zeitpunkt der Bestimmung der SVR im Belastungsprotokoll. Werte: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. %.

Parameter	DHI (n=10)	Kontrollen (n=9)	p-Wert
EF (%)	67 $\pm$ 10	67 $\pm$ 10	0,99
LVEDD (mm)	46 $\pm$ 7	43 $\pm$ 8	0,43
IVS (mm)	13,8 $\pm$ 1,9	13,0 $\pm$ 2,2	0,42
LVmass (g/m <sup>2</sup> )	112 $\pm$ 38	93 $\pm$ 33	0,26
E/A	1,5 $\pm$ 0,9	0,7 $\pm$ 0,2	0,03*
E/avE'	13,1 $\pm$ 3,1	7,4 $\pm$ 2,7	0,001*
E/E' medial	15,0 $\pm$ 3,6	9,7 $\pm$ 3,5	0,007*
LAi (ml/m <sup>2</sup> )	49 $\pm$ 20	29 $\pm$ 5	0,01*
GLS (%)	-15,8 $\pm$ 10,1	-18,4 $\pm$ 3,2	0,51
FEV1 (l/s)	2,4 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,8	0,19
FVC (l/min)	3,2 $\pm$ 0,54	3,7 $\pm$ 0,9	0,52
Maximale Last (Watt)	97 $\pm$ 20	127 $\pm$ 50	0,01*
RQ	0,99 $\pm$ 0,08	0,93 $\pm$ 0,07	0,13
VO <sub>2peak</sub> (ml/min/kg)	15,4 $\pm$ 3,9	21,4 $\pm$ 4,8	0,008*
HFmax (Schläge/min)	97 $\pm$ 20	126 $\pm$ 29	0,92
SVR Ruhe (mmHg/ml/min)	24,1 $\pm$ 7,0	23,8 $\pm$ 4,6	0,92
SVR Belastung (mmHg/ml/min)	14,5 $\pm$ 4,1	9,8 $\pm$ 2,6	0,01*
SVR Ruhe/Belastung	1,6 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,4	<0,001*
SVRx (%)	96,6 $\pm$ 12,3	92,4 $\pm$ 12,7	0,48
Mittlere Belastungsdauer (min)	14,1 $\pm$ 2,5	15,4 $\pm$ 2,8	0,25

in Tab. 2 zusammengefasst. Die pulmonalen Funktionsparameter FEV1 und FVC unterschieden sich in Ruhe zwischen den Kollektiven nicht ( $p = 0,19$ ;  $p = 0,12$ ), die Analyse der Atemmuster unter Belastung ergaben ebenfalls keine Hinweise auf eine pulmonale Limitierung. EF, Alter und Geschlecht unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant ( $p > 0,89$ ;  $p = 0,06$ ;  $p = 0,37$ ). Die mittlere Belastungsdauer betrug 14,7 Minuten und unterschied sich nicht in der Kontrollgruppe ( $p = 0,25$ ). Die Herzfrequenz in Ruhe betrug in der DHI Gruppe 67  $\pm$  9/min, in der Kontrollgruppe 76  $\pm$  17/min, die Herzfrequenzreserve lag bei 33  $\pm$  19/min resp. 14  $\pm$  29/min ( $p = 0,100$ ).

Patienten mit DHI zeigten im Vergleich zu Kontrollpatienten eine deutliche Einschränkung der Belastbarkeit. So erreichten DHI Patienten durchschnittlich lediglich 97 Watt, während die Kontrollgruppe im Mittel bis 127 Watt belastbar war. Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme lag bei Patienten mit DHI bei 15,4  $\pm$  3,94 ml/min/kg vs. 21,4  $\pm$  4,6 ml/min/kg in der Kontrollgruppe ( $p = 0,008$ , Abb. 1).

Die Ergebnisse der SVR in Ruhe und maximaler Belastung bei Patienten mit DHI und Kontrollprobanden sind in Abb. 2 wiedergegeben.

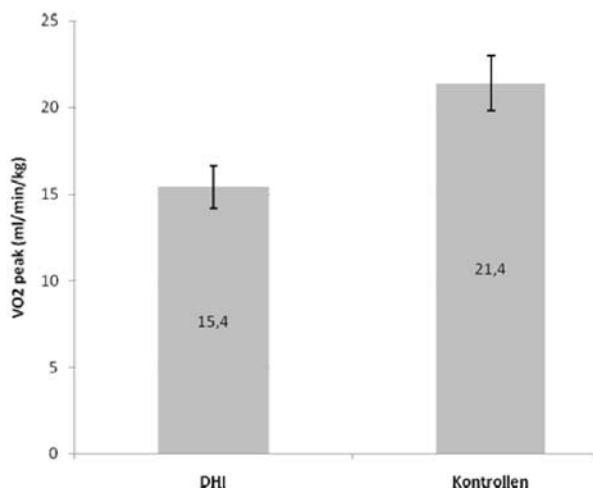


Abbildung 1: VO<sub>2peak</sub> bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und Kontrollen. DHI=Diastolische Herzinsuffizienz, kg=Kilogramm.

Unter fahrradergometrischer Belastung fiel der SVR in der DHI Gruppe um  $9,6 \pm 4,4$  mmHg/ml/min auf  $14,5 \pm 4,1$  mmHg/ml/min, in der Kontrollgruppe hingegen um  $14,0 \pm 3,0$  mmHg/ml/min auf  $9,8 \pm 2,6$  mmHg/ml/min ( $p=0,011$ , Abb. 2). Patienten mit DHI konnten den SVR unter Belastung lediglich um 39% senken, während in der Kontrollgruppe der SVR um 58% unter Belastung abfiel ( $p=0,001$ , Abb. 3). Die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse sind in Tab. 1 dargestellt.

In einer multivariaten Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Faktoren Alter, Geschlecht, KHK, Hypertonie, DHI vs. Kontrollprobanden und die maximal erreichte Wattzahl ( $F=5,6$ ;  $p=0,07$ ) war das Vorliegen einer symptomatischen schweren DHI signifikant mit einem verminderten Abfall des SVR unter Belastung assoziiert ( $p=0,002$ ). Dabei korrelierte ein vermindertes Abfall des SVR mit einem verminderten Anstieg des VO<sub>2peak</sub> ( $r=0,7$ ;  $p=0,001$ ).

## DISKUSSION

Unsere Studie untersucht erstmals bei Patienten mit DHI mit einem nicht invasiven Verfahren den Status des SVR unter Belastung als wichtige Determinante des „ventrikulo-arteriellen Kopplung“ (10). Es konnte die Hypothese bestätigt werden, dass bei Patienten mit DHI der SVR nicht in dem Maße abfällt wie in einer vergleichbaren Kontrollgruppe mit normaler diastolischer Funktion.

Als Ausdruck der objektiv eingeschränkten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit zeigten sich auch in unserem Kollektiv der Patienten mit DHI und erhaltener systolischer linksventrikulärer Ruhefunktion verminderte VO<sub>2peak</sub> Werte. Unsere VO<sub>2peak</sub> Werte decken sich hierbei mit denen anderer Autoren (3). Die formal niedrigen RQ-Werte zum Belastungsende legen zunächst eine fehlende Ausbelastung und damit unzureichende Aussagekraft der spiroergometrischen Messdaten nahe, sind aber methodisch bedingt.

Hierbei spricht der nicht signifikant unterschiedliche RQ für eine vergleichbare Ausbelastung beider Patientengruppen. Die Anzahl der Patienten mit chronotrop wirksamen Medikamenten ( $\beta$ -Blocker, Ca-Antagonisten) unterschied sich bei DHI und Kontrollprobanden nicht, der reduzierte Frequenzanstieg (Herzfrequenzreserve im Mittel 33/min) in der DHI Gruppe ist daher am ehesten als ein bekannter Ausdruck einer chronotropen Anpassungsstörung zu

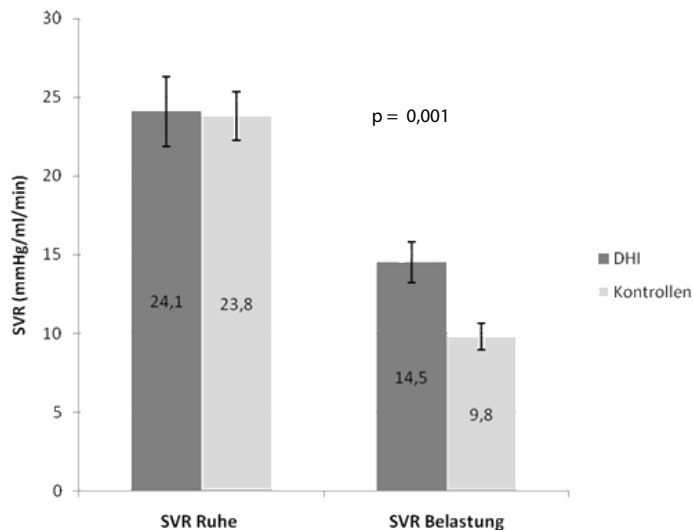


Abbildung 2: Systemvaskulärer Widerstand in Ruhe und unter Belastung DHI=Diastolische Herzinsuffizienz, SVR=Systemvaskulärer Widerstand.

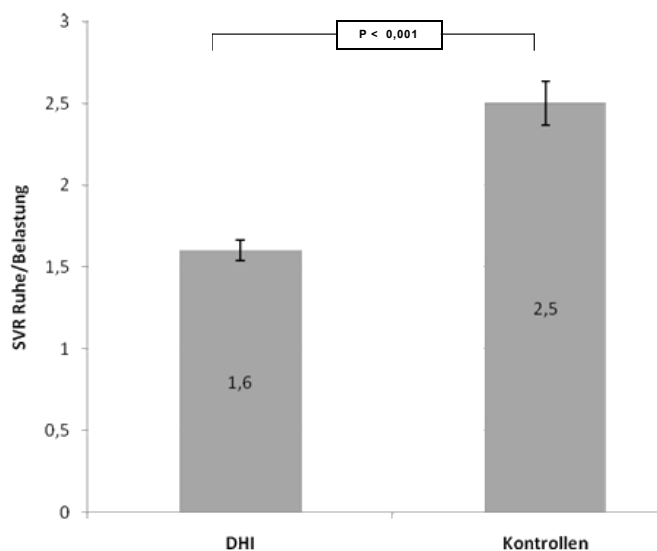


Abbildung 3: Systemvaskulärer Widerstand in Ruhe im Verhältnis zum systemvaskulären Widerstand unter Belastung. DHI=Diastolische Herzinsuffizienz, SVR = Systemvaskulärer Widerstand.

werten (3). Als Maß für die Vergleichbarkeit der SVR Werte in beiden Gruppen gilt der relative Zeitpunkt der SVR Messung innerhalb des Belastungsprotokolls (SVRx) in Bezug zur letzten Gasmessung im Spiroergometriemodus. Bedingt durch das Umschalten vom offenen Gasaustausch (Spiroergometriemodus) in den geschlossenen Rückatmungsmodus fehlt am Ende der Untersuchung (bis 50s) in Abhängigkeit vom Protokollverlauf die VCO<sub>2</sub>-Registrierung, so dass der respiratorische Quotient in beiden Gruppen auf Grund der kombinierten Messung quantitativ unterschätzt angegeben wird.

Die Alternative der Durchführung einer zweiten Innocor-Belastungsuntersuchung als klassische Spiroergometrie ist im klinischen Alltag nur bedingt gegeben.

Einordnung der Ergebnisse im Kontext der pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen der DHI:



Die Interaktion zwischen Herz und Gefäßsystem wird als „ventrikulo-arterielle Kopplung“ bezeichnet. Während die großen Gefäße über eine Windkesselfunktion verfügen und die Druckspitzen während der Systole abdämpfen, findet der Druckabfall in der Diastole auch in den Arteriolen, den Widerstandgefäßen des Körpers statt.

Mit einem körperrgewichtbezogenen Anteil von 35-40% stellt die Skelettmuskulatur das größte zu perfundierte Organ des Menschen dar.

Bei Gesunden fällt der SVR insbesondere im Skelettmuskel unter Belastung bedingt durch metabolische Veränderungen (z.B. Laktatanstieg) bei steigendem Sauerstoffverbrauch ab (8). Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einer Veränderung der neuroendokrinen Aktivierung mit konsekutiven ultrastrukturellen und biochemischen Veränderungen der Muskulatur (11). Das sogenannte kardiale Myopathiesyndrom ist unter anderem gekennzeichnet durch eine verschlechterte aerobe Energiebereitstellung mit der Folge vermehrter vasokonstriktorischer Stimuli, gestörter Endothelfunktion und verminderter Perfusionsreserve (22). Diese Veränderungen manifestieren sich funktionell insbesondere unter steigendem Sauerstoffverbrauch und können die Unterschiede im SVR unter körperlicher Belastung zwischen DHI und Kontrollprobanden zumindest teilweise erklären.

Der erhöhte SVR wiederum bewirkt einen langsameren Abfluss des Blutes in der Diastole, so dass sich der mittlere systemische Blutdruck auf einem höheren Niveau einstellt. Die Nachlasterhöhung führt neben der gesteigerten Herzarbeit und des hieraus resultierenden erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauchs (14) vor allem zu einer weiteren Beeinträchtigung der diastolischen Relaxation des Herzens und damit zu einem Anstieg der linksventrikulären enddiastolischen Drücke (LVEDP) (16). Ein erhöhter LVEDP wiederum verschlechtert maßgeblich die diastolische Füllung des Herzens. In Kombination mit der verkürzten Diastolendauer kann sich unter Belastung eine pulmonalvenöse Stauung entwickeln, die sich als Dyspnoe und verminderte Leistungsfähigkeit manifestiert.

Somit kommt es bei Patienten mit DHI im Verlauf der Erkrankung zu einem „Circulus vitiosus“, indem die initiale kardiale Störung über eine Veränderung der neuroendokrinen Aktivierung eine myopathische und vaskuläre Problematik verursacht, die wiederum über eine Erhöhung des SVR unter Belastung zu einer Störung der „ventrikulo-arterielle Kopplung“ führt, mit einer weiteren Verschlechterung der diastolischen Funktion und klinischen Symptomatik. Die DHI scheint demnach keine ausschließliche kardiale Erkrankung mit veränderter zentraler Hämodynamik zu sein, sondern muss vielmehr als „Multisystemerkrankung“ mit Manifestation an unterschiedlichen Organsystemen verstanden werden.

Für die systolische Herzinsuffizienz ist ein positiver Einfluss eines strukturierten körperlichen Trainingsprogrammes auf das Myopathiesyndrom und die neurohumorale Aktivierung beschrieben (6,7,17). Hierbei kann die Abnahme des SVR unter körperlichem Training zu einem Anstieg des Schlagvolumens führen und auch eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden (2,19).

### Limitationen

Es handelt sich um eine Pilotstudie mit kleiner Patientenzahl. Aus den Daten einer Querschnittsstudie kann zudem keine Kausalität abgeleitet werden, wohl aber, wie in dieser Studie, Hypothesen generiert werden. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Verwendung indi-

vidualisierter Belastungsprotokolle, dieses erschwert den Vergleich mit anderen Studien.

Des Weiteren erfolgte keine Laktatmessung im Rahmen der vorliegenden Studie. Aufgrund der nicht immer bis zum Ende der Untersuchung verfügbaren VCO<sub>2</sub>-Messung und somit Unterschätzung der RQ Werte wäre eine Laktatmessung zur Festlegung des Erreichens der formalen Ausbelastung hilfreich gewesen.

### Schlussfolgerung

Bei Patienten mit DHI kommt es zu einem verminderten Abfall des SVR unter Belastung. Unsere Daten zum SVR erhärten die Bedeutung peripherer, nicht kardialer Faktoren im Krankheitsbild der DHI und lassen die Hypothese zu, dass die DHI keine ausschließlich kardiale Erkrankung mit beeinträchtigter zentraler Hämodynamik darstellt.

Die Beobachtung, dass bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ein strukturiertes Ausdauertraining zu einer Verbesserung der diastolischen, weniger aber der systolischen Parameter führt, spricht weiter für die Bedeutung strukturierter Trainingsprogramme bei DHI. Es liegt der Analogieschluss nahe, dass sich wie auch bei der systolischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit DHI ein strukturiertes körperliches Trainingsprogramm als effektive, nebenwirkungsarme und kostengünstige adjuvante Therapieoption herausstellt. Weitestgehend unklar ist, auf welchen Mechanismen der Trainingseffekt beruht, der sich in einer unspezifischen Verbesserung der VO<sub>2peak</sub> abbildet.

*Angaben zu finanziellen Interessen und Beziehungen, wie Patente, Honorare oder Unterstützung durch Firmen: Keine.*

### LITERATUR

1. AGOSTONI PG, WASSERMAN K, PEREGO GB, GUAZZI M, CATTADORI G, PALERMO P, LAURI G, MARENZI G: Non-invasive measurement of stroke volume during exercise in heart failure patients. Clin Sci (Lond) 98 (2000) 545 - 551.
2. BHATIA RS, TU JV, LEE DS, AUSTIN PC, FANG J, HAOUZI A, GONG Y, LIU PP: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 355 (2006) 260 - 269.
3. BORLAUG BA, MELENOVSKY V, RUSSELL SD, KESSLER K, PACAK K, BECKER LC, KASS DA: Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation 114 (2006) 2138 - 2147.
4. CLEMENSEN P, CHRISTENSEN P, NORSK P, GRONLUND J. A: modified photo-and magnetoacoustic multigas analyzer applied in gas exchange measurements. J Appl Physiol 76 (1994) 2832 - 2839.
5. DAVIES EJ, MOXHAM T, REES K, SINGH S, COATS AJ, EBRAHIM S, LOUGH F, TAYLOR RS: Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 12 (2010) 706 - 715.
6. DREXLER H, COATS AJ: Explaining fatigue in congestive heart failure. Annu Rev Med 47 (1996) 241 - 256.
7. FONTANA P, BOUTELLIER U, TOIGO M: Reliability of measurements with Innocor during exercise. Int J Sports Med 30 (2009) 747 - 753.
8. FRANCIOSA JA, PARK M, LEVINE TB: Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. Am J Cardiol 47 (1981) 33 - 39.
9. FRENNEAUX M, WILLIAMS L: Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling. Prog Cardiovasc Dis 49 (2007) 252 - 262.
10. HUNDLEY WG, KITZMAN DW, MORGAN TM, HAMILTON CA, DARTY SN, STEWART KP, HERRINGTON DM, LINK KM, LITTLE WC: Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced

in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 38 (2001) 796-802.

11. LAM CS, ROGER VL, RODEHEFFER RJ, BURSI F, BORLAUG BA, OMMEN SR, KASS DA, REDFIELD MM: Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 115 (2007) 1982-1990.
12. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, PICARD MH, ROMAN MJ, SEWARD J, SHANEWISE JS, SOLOMON SD, SPENCER KT, SUTTON MS, STEWART WJ: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18 (2005) 1440-1463.
13. NAGUEH SF, APPLETON CP, GILBERT TC, MARINO PN, OH JK, SMITH OA, WAGGONER AD, FLACHSKAMPF FA, PELLIKKA PA, EVANGELISTA A: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22 (2009) 107-133.
14. OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM, JACOBSEN SJ, ROGER VL, REDFIELD MM: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355 (2006) 251-259.
15. PAULUS M, MARTIN O: How to tap an innocent waveguide. *Opt Express* 8 (2001) 644-648.
16. SAUR J, TRINKMANN F, HOFFMANN U, KADEN JJ, HAGHI D: Non-invasive determination of cardiac output by the inert gas rebreathing method in a patient with an axial-flow left-ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 28 (2009) 533-534.
17. SAUR J, FLUECHTER S, TRINKMANN F, PAPAVALSILIU T, SCHOENBERG S, WEISSMANN J, HAGHI D, BORGGREFE M, KADEN JJ: Noninvasive determination of cardiac output by the inert-gas-rebreathing method--comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Cardiology* 114 (2009) 247-254.

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Michael Coll Barroso**  
**Facharzt für Kardiologie und Sportmedizin**  
**CoroVital**  
**Institut für Sportmedizin am Herzzentrum**  
**Arrenberger Strasse 20**  
**42117 Wuppertal**  
**E-Mail: Isah-wuppertal@helios-kliniken.de**