

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main  
Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Kardiologie  
Prof. Dr. med. A. Zeiher

# **Prädiktion der Prognose von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie anhand der Spiroergometrie**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs  
Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Lenka Winker  
aus Ulm

Frankfurt am Main 2009

Dekan:  
Referent:  
Koreferent:

Prof. Dr. med. Pfeilschifter  
PD Dr. med. Spyridopoulos  
Prof. Dr. med. Brandes

Tag der mündlichen Prüfung:

17.03.2010

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	5
1.1 Herzinsuffizienz.....	5
1.2 Prognoseabschätzung .....	9
1.2.1 NYHA-Klassifikation.....	9
1.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) .....	10
1.2.3 Arrhythmien .....	10
1.2.4 heart failure survival prediction score .....	11
1.2.5 Natriuretische Peptide/ NT-proBNP .....	12
1.3 Spiroergometrie .....	13
1.4 Fragestellung .....	15
2 Material und Methodik.....	17
2.1 Patienten.....	17
2.1.1 Einschlusskriterien.....	17
2.1.2 klinisches Follow-up und Endpunkt.....	18
2.2 Spiroergometrie .....	18
2.3 Kardiopulmonale Parameter .....	19
2.3.1 VE (l/min).....	19
2.3.2 VO <sub>2</sub> (Sauerstoffaufnahme), VO <sub>2</sub> max, peak VO <sub>2</sub> .....	19
2.3.3 VCO <sub>2</sub> (Kohlendioxidabgabe) .....	20
2.3.4 O <sub>2</sub> -Puls (VO <sub>2</sub> /HR) .....	20
2.3.5 EQO <sub>2</sub> (Atemäquivalent für O <sub>2</sub> : VE/VO <sub>2</sub> ) und EQCO <sub>2</sub> (Atemäquivalent für CO <sub>2</sub> : VE/VCO <sub>2</sub> ).....	21
2.3.6 AT (Anaerobic threshold/ Anaerobe Schwelle) .....	22
2.3.7 s1/s2 .....	23
2.3.8 VE/VCO <sub>2</sub> .....	25
2.4 Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion .....	26
2.5 Messung des NT-proBNP-Serum-Spiegels.....	26
2.6 Statistische Analyse .....	27
3 Ergebnisse .....	28
3.1 Basisdaten der Patienten .....	28
3.2 Spiroergometrie- Parameter.....	30
3.3 Wechselseitige Abhängigkeit der klinischen Parameter, Laborparameter und belastungsabhängigen Parameter .....	31

3.4	Vorhersage von Überleben und klinischen Ereignissen durch BNP, peak VO <sub>2</sub> und s1 .....	35
3.5	Trennschärfe von BNP, s1 und peak VO <sub>2</sub> .....	39
3.6	Unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse .....	41
4	Diskussion.....	42
4.1	Die prognostische Relevanz der spiroergometrischen Parameter .....	42
4.2	Physiologische und prognostische Bedeutung von s1 .....	47
4.3	Limitierungen der Arbeit .....	50
5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis .....	55
7	Anhang.....	66
7.1	Danksagung.....	66
7.2	Lebenslauf .....	67
7.3	Ehrenwörtliche Erklärung .....	68

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Seattle heart failure Modell	S.11
Abbildung 2:	Beispiel der Sauerstoffpulskurve von einem Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie	S.21
Abbildung 3:	Ermittlung der anaeroben Schwelle	S.22
Abbildung 4:	Steigung s1 und s2	S.23
Abbildung 5:	Beispiel eines schlecht belastbaren Patienten	S.24
Abbildung 6:	Beispiel der VE/ VCO <sub>2</sub> - Kurve eines gesunden Probandens	S.25
Abbildung 7:	Beispiel der VE/ VCO <sub>2</sub> - Kurve eines Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie	S.26
Abbildung 8A:	Korrelation LVEF mit NT-proBNP	S.32
Abbildung 8B:	Korrelation EqCO <sub>2</sub> min mit NT-proBNP	S.32
Abbildung 8C:	Korrelation VO <sub>2</sub> max mit NT-proBNP	S.33
Abbildung 9A-9E:	Korrelation NYHA-Klassifikation mit globaler LVEF, NT-proBNP- Serumspiegel, peak VO <sub>2</sub> , EqCO <sub>2</sub> min und s1	S.34
Abbildung 10A:	Trennschärfe peak VO <sub>2</sub> , Schwelle bei 14 ml/min/kg	S.36
Abbildung 10B:	Trennschärfe NT-proBNP, Schwelle bei 900 pg/ml	S.36
Abbildung 10C:	Trennschärfe s1, Schwelle bei 0,87	S.37
Abbildung 11:	Vergleich Schwelle peak VO <sub>2</sub> 14/10	S.38
Abbildung 12:	ROC- Charakteristika von peak VO <sub>2</sub> , s1 und NT-proBNP	S.40
Abbildung 13:	Algorithmus peak VO <sub>2</sub>	S.49

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientencharakteristika	S.29/30
Tabelle 2:	Spiroergometrie-Parameter	S.31
Tabelle 3:	ROC-Analyse: Charakteristika von peak VO <sub>2</sub> , s1 und NT-proBNP	S.40
Tabelle 4:	Cox-Regressionsanalyse für den kombinierten Endpunkt	S.41
Tabelle 5:	Studienübersicht	S.65

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
AT	anaerobic threshold, Anaerobe Schwelle
AUROC	Area under the receiver operating characteristic curve
BF	Atemfrequenz
BMI	body mass index
CHF	congestive heart failure= chronische Herzinsuffizienz
CI	Konfidenzintervall
CPET	cardiopulmonary exercise test, Spiroergometrie
EqCO <sub>2</sub>	Atemäquivalent für CO <sub>2</sub>
HR	heart rate, Herzfrequenz
HRR	heart rate recovery
ICD	implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
ns	nicht signifikant
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association functional class
peak VO <sub>2</sub>	Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme
RR	relatives Risiko
s1	Initiale Steigung der VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> - Kurve
Tx	Transplantation
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidabgabe
VE	Minutenventilation
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme

# 1 Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom, das aus jeder strukturellen oder funktionalen Beeinträchtigung der systolischen oder diastolischen Ventrikelfunktion des Herzens resultieren kann. Die Hauptmanifestationen einer Herzinsuffizienz sind Atemnot und Müdigkeit, welche die Belastungstoleranz einschränken, und Flüssigkeitsretention, die zu pulmonaler Stauung und peripheren Ödemen führen kann. Beide Abnormalitäten können die funktionelle Kapazität und die Lebensqualität einschränken, aber sie dominieren nicht unbedingt das klinische Bild zur gleichen Zeit. Die klinische Manifestation der Herzinsuffizienz variiert beträchtlich und hängt von den unterschiedlichsten Faktoren ab. Dazu zählen das Alter des Patientens, das Ausmaß und der Grad, ab welchem die Arbeit des Herzens eingeschränkt wird, sowie der Ausgangszustand des Ventrikels zu Beginn des Krankheitsprozesses [1].

Bei der Herzinsuffizienz unterscheidet man nach dem zeitlichen Verlauf in eine akute (sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelnde) und in eine chronische (sich über Monate bis Jahre herausbildende) Herzinsuffizienz. Nach der Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit des Patientens kann man eine kompensierte von einer dekompenzierten Herzinsuffizienz unterscheiden. Je nach den betroffenen Ventrikeln und den daraus resultierenden Symptomen spricht man von Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz oder einer biventrikulären (=globalen) Herzinsuffizienz. Nach den im Vordergrund stehenden pathogenetischen Merkmalen unterscheidet man ein Vorwärtsversagen, bei dem die systemische Blutversorgung durch ein Pumpversagen des Herzens vermindert ist, von einem Rückwärtsversagen, bei dem es zum Rückstau von Blut in das Niederdrucksystem (Lungenkreislauf, Körperperipherie) kommt. Beim Vorwärtsversagen des Herzens kann zusätzlich zwischen einem low-output-failure (Vorwärtsversagen mit Verminderung des Herzzeitvolumens) und einem seltenerem high-output-failure (mangelhafte Blut-(O<sub>2</sub>-)Versorgung der

Peripherie bei erhöhtem Herzzeitvolumen, z.B. bei Anämie, Hyperthyreose oder AV-Fistel) unterschieden werden.

Ursachen der Herzinsuffizienz (low-output-failure) sind die systolische Ventrikelfunktionsstörung, die diastolische Ventrikelfunktionsstörung sowie kombinierte Ventrikelfunktionsstörungen.

Systolische Ventrikelfunktionsstörungen sind Folgen einer Kontraktionsstörung des Myokards und können durch koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Myokarditis, Herzvitien sowie durch arterielle oder pulmonale Hypertonie entstehen.

Die diastolische Ventrikelfunktionsstörung kann durch Behinderung der Ventrikelfüllung durch Mitral- oder Trikuspidalstenose, Herzhypertrophie, bei arterieller Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Myokardischämie, konstriktiver Perikarditis, restriktiver Kardiomyopathie oder einer Herzbeutelamponade entstehen.

Die häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz in Deutschland sind die KHK sowie die Hypertonie.

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt stetig zu. Seit 2002 stellt die Herzinsuffizienz die dritthäufigste Diagnose in Krankenhäusern dar. Ab einem Alter von 60 Jahren ist sie die häufigste Hauptdiagnose in deutschen Krankenhäusern [2].

Das Risiko, im Laufe des Lebens eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, liegt bei ca. 20%. Die Neuerkrankungsrate verdoppelt sich in etwa mit jedem Lebensjahrzehnt [3]. Als wesentlich für den Anstieg der Inzidenz und Prävalenz müssen die Alterung der Gesellschaft sowie verbesserte Therapiemöglichkeiten bei anderen kardiologischen Krankheitsbildern, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit angesehen werden.

Die steigende Anzahl an Herzinsuffizienz erkrankter Patienten in westlichen Ländern schafft eine substantielle Belastung für die Gesundheitssysteme [4, 5]. Trotz ständig fortentwickelter Diagnostik und Therapieoptionen bleiben die Prognosen für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz schlecht [6]. Deswegen spielt die Diagnose und die intensive Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren, die einen Herzinfarkt oder den plötzlichen Herztod begünstigen, in der Klinik eine große Rolle.



In der Behandlung der Herzinsuffizienz ist neben der medikamentösen Therapie auch die Risikofaktormodifikation von großer Bedeutung. Dazu zählen der Verzicht auf das Rauchen, eine strenge Überwachung des Blutdrucks, eine optimale Einstellung des Zuckerspiegels bei Diabetes und die Reduktion des Körpergewichts bei Adipositas [7].

Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz beinhaltet die Gabe von:

- ACE-Hemmern/ AT1-Antagonisten [8-13];  
Sie sind Mittel der Wahl ab NYHA-Stadium I, da sie die Prognose der chronischen HI verbessern. Bei Postinfarktpatienten bremsen sie das Remodeling des Herzens. Die Gesamtmortalität sinkt um ca. 25% (relative Risikoreduktion).
- Betablockern [14-19];  
Sie schützen das Herz vor toxischer Katecholaminwirkung, verhindern die Downregulation der Betarezeptoren, senken die Frequenz, haben eine antiischämische Wirkung und reduzieren das Risiko für plötzlichen Herztod. Bei zusätzlicher Behandlung mit bestimmten Betablockern (Carvedilol, Metoprolol und Bisoprolol) kann die Mortalität gegenüber der 3er-Basistherapie (ACE-Hemmer, Diuretikum, Digitalis) um ca. 35% gesenkt werden (relative Risikoreduktion).
- Aldosteronantagonisten [20, 21];  
Spironolacton wird bei Patienten mit einer LVEF  $\leq 35\%$  und schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) ohne bestehende Hyperkaliämie oder Niereninsuffizienz empfohlen. Es konnte eine Senkung der Mortalität um 30% (relative Risikoreduktion) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt konnte Eplerenone die Mortalität um ca. 15% (relative Risikoreduktion) senken.
- Diuretika [22-24];  
Sie vermindern die Vorlast und bewirken eine Rückbildung von Lungenstauung und Ödemen. Zusätzlich vermindern sie den peripheren Widerstand und damit die Nachlast.

- Herzglykosiden [25-29];  
Sie wirken positiv inotrop, positiv bathmotrop, negativ chronotrop und negativ dromotrop. Die Behandlung mit Digoxin verbessert die ventrikuläre Funktion und das Wohlbefinden des Patientens. Ein Einfluss auf die Mortalität konnte bisher nicht nachgewiesen werden.
- Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten [30-32];  
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern ohne Kontraindikationen in Abhängigkeit vom CHADS<sub>2</sub>-Score. Weitere Indikationen stellen ein LV-Thrombus, ein kardioembolisches Ereignis oder mit relativer Indikation eine ausgeprägte LV-Dilatation dar.
- Antithrombotische Therapie mit ASS/ Clopidogrel bei zugrunde liegender KHK und bei Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren bzw. bei Kontraindikationen für die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten [33, 34].
- Statinen [35, 36];  
Sie werden bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz bei zugrunde liegender ischämischer Kardiomyopathie und KHK eingesetzt. Die Wirkung beruht auf der Lipidsenkung und pleiotropen Effekten (nichtlipidsenkende Effekte, u.a. durch Hemmung der Synthese von Zwischenprodukten der Cholesterinsynthese). Es konnte eine Prognoseverbesserung schon vor der Lipidsenkung durch Verbesserung der Endothelfunktion nachgewiesen werden [37]. In neueren Studien konnte bei Patienten mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig der Ätiologie allerdings keine signifikante Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden [38, 39].

## 1.2 Prognoseabschätzung

In der Klinik haben sich sowohl klinische Parameter als auch Laborparameter etabliert, um die Prognose und das Risiko abschätzen und eine weitere Therapie festlegen zu können. Dazu zählen unter anderem die Anwendung der NYHA-Klassifikation, die Messung der Ejektionsfraktion, die Detektion von Arrhythmien, die Einteilung in den heart failure survival prediction score und die Messung der natriuretischen Peptide, besonders Nt-proBNP.

Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien der Herzinsuffizienz, der zahlreichen Komorbiditäten und des individuellen Fortschreitens und Behandlungserfolges der Erkrankung ist es nicht leicht, generelle Prognosen zu definieren.

### 1.2.1 NYHA-Klassifikation

Die Klassifikation der New Yorker Heart Association existiert seit 1928 und basiert auf einer Einteilung in Stadien entsprechend des klinischen Schweregrades und der Prognose des Patientens [40-42].

Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA (New York Heart Association)

- I: Patient mit Herzerkrankung, aber ohne körperliche Einschränkung
- II: geringe Einschränkung der Leistungsfähigkeit; Beschwerden nur bei unüblicher Belastung
- III: deutliche Leistungseinschränkung; Beschwerden auch bei üblicher körperlicher Tätigkeit
- IV: Beschwerden bereits in Ruhe.

## 1.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Die echokardiographische Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ist ein gängiges, schnelles und wichtiges Verfahren, um eine kardiale systolische Dysfunktion von einer erhaltenen systolischen Funktion zu unterscheiden.

Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion gelingt echokardiographisch häufig der Nachweis einer diastolischen Dysfunktion, charakterisiert z.B. durch eine Relaxationsstörung des linken Ventrikels oder perikardiale Prozesse (Erguss, Perikarditis constrictiva).

Die neuere Studienlage zeigt, dass die Mortalität bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sowohl mit eingeschränkter als auch mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion ähnlich ist [43-50].

## 1.2.3 Arrhythmien

Rhythmusstörungen können die Ursache, aber auch die Komplikation einer Herzinsuffizienz sein. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes korreliert eng mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Patienten mit zunehmender LV-Funktionseinschränkung weisen eine zunehmende Inzidenz von malignen Rhythmusstörungen mit Prädestination zum plötzlichen Herztod auf, weshalb die ICD-Implantation zur Primärprophylaxe bei Patienten mit  $EF < 35\%$  mittlerweile die Standardtherapie darstellt [51, 52].

Ambulant aufgezeichnete ventrikuläre Arrhythmien sagen aber nicht automatisch einen plötzlichen Herztod voraus [53]. Mit der Implantation eines ICD's kann im Gegensatz zur prophylaktischen Behandlung mit einem medikamentösen Antiarrhythmikum (Amiodaron) das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben signifikant reduziert werden [54].

## 1.2.4 heart failure survival prediction score

Dieses multivariate Risikomodell wurde von einer Forschungsgruppe aus Seattle entwickelt, um das 1-, 2-, und 5-Jahresüberleben bei Patienten mit Herzinsuffizienz besser abschätzen zu können und um das therapeutische Regime für jeden individuellen Patienten optimieren zu können. Das Modell überzeugte in den statistischen Analysen mit einer exzellenten Genauigkeit der vorausgesagten gegenüber den tatsächlichen Überlebensraten [55].

Unter [www.seattleheartfailuremodel.org](http://www.seattleheartfailuremodel.org) hat man Zugriff auf das Berechnungsprogramm.

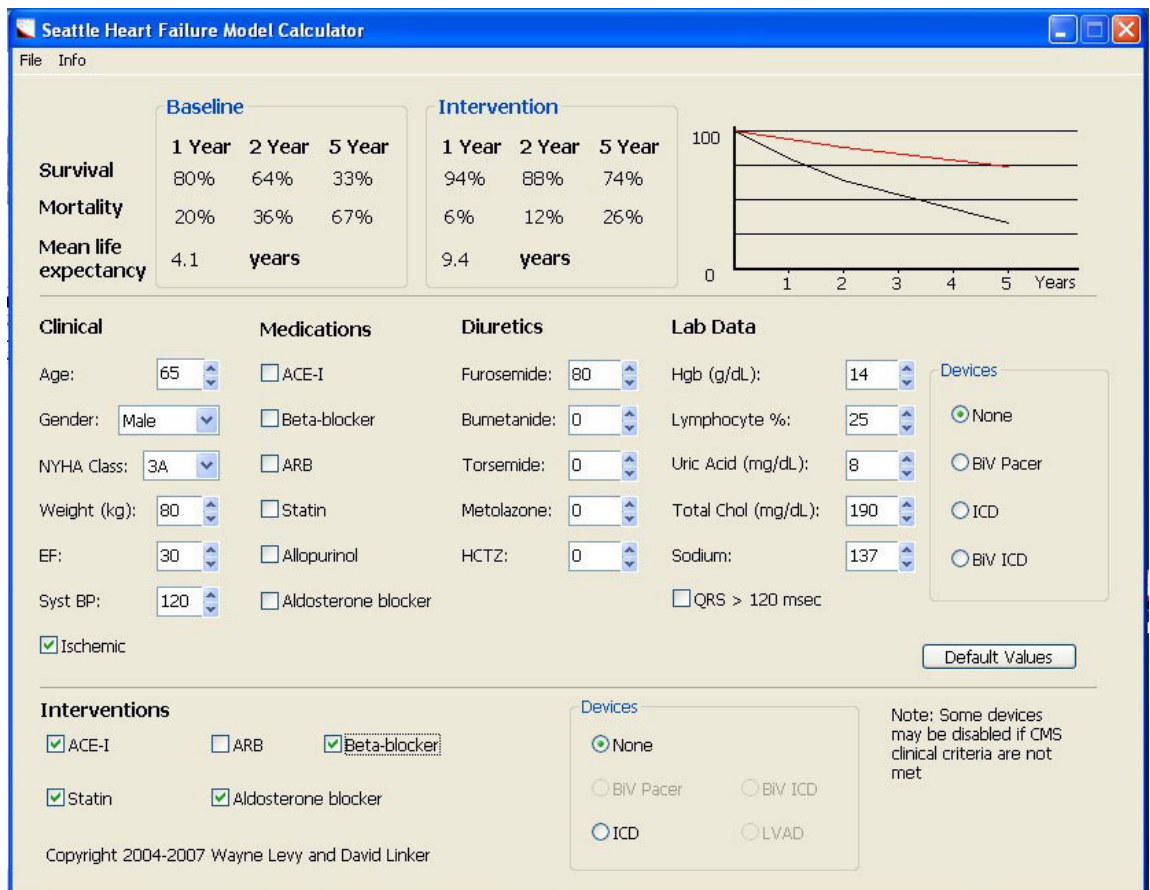


Abbildung 1: Seattle heart failure Modell  
 Dieses Programm berechnet durch die Eingabe von klinischen Charakteristiken, der Medikation und einigen Laborwerten die individuelle Prognose und gibt Therapieverbesserungsvorschläge.

### 1.2.5 Natriuretische Peptide/ NT-proBNP

NT-proBNP ist das inaktive N-terminale Spaltprodukt des Peptids BNP (Brain Natriuretic Peptide), welches im rechten und linken Ventrikel bei Einwirkung von Dehnungs- und Scherkräften über Gentranskriptionsaktivierung gebildet und sezerniert wird. Es dient zur Vor- und Nachlastsenkung, indem es an den Nieren natriuretisch und diuretisch wirkt.

Die Höhe des NT-proBNP-Spiegels ist mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko und der Hospitalisation bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert, sogar bei klinisch stabilem Zustand. [56-62]

Die Messung von NT-proBNP ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz auch nützlich, um die Effizienz einer Behandlung zu kontrollieren und die Krankenhausentlassung zu planen [60]. Die NT-proBNP-Spiegel korrelieren sehr gut mit den echokardiographischen Parametern der Herzfunktion und Herzstruktur bei Patienten mit Dyspnoe [63]. In der notfallmäßigen Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz ist ein gesteigertes NT-proBNP ein starker unabhängiger Prädiktor und übertrifft eine reine klinische Diagnose [64]. Für den klinischen Gebrauch liegen Schnelltests vor. Der Normbereich ist von Alter und Geschlecht abhängig. Die Messung von BNP zur Differentialdiagnose und zur Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz befindet sich in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

### **1.3 Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie ist ein Belastungstest mit gleichzeitiger Messung des Gasaustausches. So kann bei Patienten mit reduzierter Belastungstoleranz in einer Untersuchung simultan das kardiovaskuläre und ventilatorische System beurteilt werden [65].

In der Klinik existieren unterschiedliche Testmethoden der Belastungsuntersuchung. Mit dem gewählten Belastungsprotokoll soll möglichst optimal die individuell erreichbare Leistung gemessen werden. In Mitteleuropa wird am häufigsten die Fahrradergometrie benutzt (vor allem in der Kardiologie in halbliegender Position), in den USA ist die Laufbandergometrie weiter verbreitet. Die unterschiedlichen Belastungsformen sind hinsichtlich der Maximalwerte nicht unmittelbar miteinander vergleichbar, bei gleicher Last resultiert eine unterschiedliche Ventilation und Sauerstoffaufnahme. So ist zum Beispiel die maximale Sauerstoffaufnahme bei halbliegender Fahrradergometrie verglichen mit der Laufbandergometrie niedriger.

In der Fahrradergometrie unterscheidet man zwischen einem Rampen-Protokoll und einem Stufen-Protokoll. Als Rampenbelastung versteht man eine kontinuierliche Steigerung der Belastung, als Stufenbelastung eine stufenweise Erhöhung der Belastung ca. alle zwei bis fünf Minuten. Durch die zunehmende Belastung in Watt erfordert die zu erbringende Leistung eine bestimmte Sauerstoffaufnahme. Im aeroben Bereich besteht eine lineare Beziehung zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Leistung in Watt. Beim stufenweisen Anstieg der Wattzahl bedarf es einer gewissen Zeit, bis sich die physiologischen Parameter ( $VO_2$ ,  $VCO_2$ ) der neuen Belastungsstufe anpassen und ein neues Fließgleichgewicht erreicht wird. Diese Zeitkonstante kann bei schwerer Herzinsuffizienz verlängert sein [66].

Um spiroergometrische Untersuchungen vergleichbar zu machen existieren spezielle Protokolle, wie zum Beispiel das Bruce-Protokoll [67]. Es gibt eine Belastungsdauer von je drei Minuten pro Stufe vor.

Das übliche Belastungsprotokoll bei der Fahrradergometrie beinhaltet eine Steigerung der Belastung um 25 Watt im Abstand von zwei bis drei Minuten. In der Regel beginnt die Belastung mit 50 Watt.

Die Atemgasmessung erfolgt mit einem Gasmessgerät, welches die Expirationsluft der Testperson analysiert. Die Testperson trägt während der Messung eine Gesichtsmaske, an die ein Volumensensor zur Messung des ventilierten Luftvolumens, sowie ein dünner Schlauch, die so genannte Absaugstrecke, angeschlossen sind. Über die Absaugstrecke wird ein Teil der Expirationsluft zu den Gassensoren geleitet, wo ihr Gasgehalt analysiert wird. Der prozentuale Gasgehalt der Expirationsluft wird mit dem der Umgebungsluft verglichen. Zur Berechnung absoluter Werte werden die Differenzen der Gaskonzentrationen mit dem ventilierten Luftvolumen multipliziert.

Diese Methode zur Untersuchung von Patienten mit Erkrankungen von Lunge und Herz wird schon seit der Nachkriegszeit angewandt. Die ersten Versuche, den menschlichen Gasmetabolismus während physischer Arbeit zu messen kann bereits ins Jahr 1789 zurückverfolgt werden [68]. Mit der technischen Entwicklung von elektronischen Gasanalysegeräten und Computern ist es heute möglich, diese Untersuchung, die 1960 noch zwei Tage zum Auswerten durch medizinisch technisch Angestellte benötigte, in ca. 15 Minuten durchzuführen und zu beurteilen [69].

Die Spiroergometrie kann Antworten auf Fragestellungen betreffend der Differentialdiagnose liefern [69, 70]. Sie eignet sich zur Evaluation einer Beeinträchtigung [71], Risikoabschätzung und Einstufung der Herzinsuffizienz [72-75], zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [76] und Lungenemphysem [77], der präoperativen Abschätzung des kardiovaskulären Risikos [78, 79] und zur Therapiebeurteilung [80].

Sie liefert zusammen mit klinischen Parametern und Laborparametern, insbesondere der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), der NYHA-Klassifikation und dem NT-proBNP-Serumspiegel wichtige Informationen, um eine Therapie festzulegen [81].



In vielen Studien wurden einige bei der Spiroergometrie abgeleitete Parameter beschrieben, mit denen eine schlechte Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorausgesagt werden konnte [72-75, 82, 83]. Die Prognosen anhand der Parameter gelten gleichermaßen für ischämische wie auch für nicht ischämische Kardiomyopathien [84].

Da die Spiroergometrie eine nicht-invasive, schnell durchzuführende, kontinental vergleichbare [85] und relativ preisgünstige Untersuchung ist, und sie differenzialdiagnostisch in verschiedene Richtungen Hinweise erbringen kann, ist eine intensive Auseinandersetzung mit ihr sehr lohnenswert.

## **1.4 Fragestellung**

Die prognostischen Daten der Studien, die sich mit den  $O_2$  max- Werten (dem maximalen Sauerstoffverbrauch während einer spiroergometrischen Untersuchung, s.u.) beschäftigen und in der klinischen Routine als Goldstandard verwendet werden, wurden in der Prä-Betablocker-Ära erhoben [86]. So lieferten einige Studien kontroverse Ergebnisse für die prognostische Kraft von  $O_2$  max bei Patienten mit Betablockertherapie [86, 87] und warfen die Frage auf, ob ein niedriger Wert nicht genauer sei [88, 89]. Wichtig ist die Feststellung, dass der Nutzen der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten, die entweder nicht in der Lage sind oder aber nicht motiviert sind an ihr kardiorespiratorisches Limit zu gehen, umstritten ist.

Das Ziel dieser Arbeit war, Parameter der spiroergometrischen Untersuchung zu identifizieren, mit denen man schon bei submaximaler Belastung Werte erhält, um die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz voraussagen zu können.

Folgende Fragestellungen sollten im Rahmen dieser Promotionsarbeit beantwortet werden:

1. In wieweit korrelieren klinische Parameter bei diesen Patienten mit den Ergebnissen der Spiroergometrie?
2. Unterscheiden sich Patienten mit Herzinsuffizienz (auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung) in den spiroergometrischen Parametern bezüglich ihrer Prognose bzw. der späteren Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen?
3. Welche prognostische Aussagekraft haben die bei der Spiroergometrie gewonnenen Parameter verglichen mit anderen klinischen Untersuchungen und Laborparametern bei der Vorhersage des kardiovaskulär bedingten Todes bzw. einer Rehospitalisierung?
4. Gibt es bei der Spiroergometrie gewonnene Parameter mit prognostischer Aussagekraft bezüglich wichtiger klinischer Endpunkte wie dem kardiovaskulären Tod und der Rehospitalisierung, die unabhängig von der Motivation des Patienten sind?

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Im Zeitraum zwischen November 2002 und Dezember 2005 wurden 103 konsekutive Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach mindestens drei Monaten zurückliegendem Myokardinfarkt mittels Spiroergometrie untersucht. Die Patienten mussten in den vorangegangenen vier Wochen vor der Untersuchung klinisch stabil sein und durften keine Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz zeigen. Höhergradige Symptome der Herzinsuffizienz waren zum Einschluss nicht erforderlich. Kein Patient hatte in der Zeit des Belastungstests flusslimitierende Koronarstenosen, so konnte das Auftreten einer Myokardischämie während der Belastung ausgeschlossen werden. Patienten mit relevanten Komorbiditäten wie Karzinomen, Infektionen oder unterschiedlichen Erkrankungen der Lunge wurden nicht eingeschlossen. Da die Patienten im Rahmen der Untersuchungen eine LV-Angiografie erhielten, wurden Patienten mit einem Serum-Kreatinin von  $\geq 2,2$  mg/dl ausgeschlossen. Die medikamentöse Therapie erforderte Betablocker, ACE-Inhibitoren oder Angiotensinrezeptorblocker, es sei denn es bestanden spezifische Kontraindikationen (siehe Tabelle 1, Seite 29/30)

## **2.1.2 klinisches Follow-up und Endpunkt**

Die Patienten wurden von der kardiologischen Ambulanz der Johann Wolfgang Goethe-Universität mittels regelmäßiger telefonischer Auskunft oder persönlicher Interviews verfolgt. Das mediane Follow-up betrug 668 Tage. Für die statistische Analyse wurde als kombinierter Endpunkt ein Tod kardialer Ursache, die Notwendigkeit einer Herztransplantation und/oder Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz definiert.

Endpunkte wurden durch die Vorlage der Entlassungsbriefe oder durch den Totenschein dokumentiert.

## **2.2 Spiroergometrie**

Die Patienten absolvierten auf einem Fahrradergometer (Firma Jäger, Typ ER 900L, Viasys GmbH, Hoechberg) in halbsitzender Position eine Belastung bis zur maximalen Toleranzschwelle. Die Übung begann nach einer Aufwärmphase von 4 Minuten mit 50 Watt Belastung und wurde nach dem Stufenprotokoll alle 180 Sekunden schrittweise um 25 Watt gesteigert. Die Patienten wurden aufgefordert, die Übung erst zu unterbrechen, wenn sie Ermüdungssymptome nicht mehr tolerieren konnten. Gleichzeitig wurde ein 12-Kanal EKG abgeleitet und kontinuierlich kontrolliert, um Arrhythmien, AV-Blockierungen und ischämieverdächtige Repolarisationsstörungen aufzudecken. Der Blutdruck wurde alle 3 Minuten mit einer Armmanschette nach Riva-Rocci gemessen. Während der Belastung wurde der Gasaustausch von jedem Atemzug (breath-by-breath) mit einem Gerät der Firma Jäger, Modell Oxycon Alpha, analysiert. Durch einen digitalen Sensor wurde das Volumen direkt am Mund gemessen. Ein Twin-Sammelschlauch lieferte eine konstante und definierte Phasenrelation zwischen den Signalen für das Volumen und den Gaskonzentrationen. Alle 30 Sekunden wurde ein Durchschnittswert gebildet. Die Analyse beinhaltete die Sauerstoffaufnahme in ml/min ( $\text{VO}_2$ ), die Kohlendioxidabgabe in ml/min ( $\text{VCO}_2$ ), das Atemzugvolumen in l und die Atemfrequenz/min.

Die vom Untersucher bestimmten Endpunkte der Belastung waren schwerwiegende ventrikuläre Tachykardien, höhergradige AV-Blockierungen, ST-Strecken-Senkung über 3mm und ein systolischer Blutdruck über 250 mm Hg. Abbruchgründe seitens der Patienten waren Angina pectoris, Atemnot und muskuläre Erschöpfung.

## **2.3 Kardiopulmonale Parameter**

Mit den oben genannten Parametern wurden folgende Werte ermittelt bzw. berechnet:

### **2.3.1 VE (l/min)**

Das Atemminutenvolumen berechnet sich aus dem Produkt des Atemzugvolumens (VT) und der Atemfrequenz (AF). Bei Gesunden steigt das Atemminutenvolumen bei niedriger Belastung vorrangig durch Erhöhung von VT, bei höheren Belastungen wird eine zusätzliche Ventilationssteigerung durch Anstieg der Atemfrequenz erreicht. VE ist eine wichtige Größe für die Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Eine abnorme Ventilation ist typisch für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie bei Patienten mit Lungenerkrankungen.

### **2.3.2 VO<sub>2</sub> (Sauerstoffaufnahme), VO<sub>2</sub>max, peak VO<sub>2</sub>**

VO<sub>2</sub> ist die Menge an Sauerstoff, die pro Zeiteinheit aufgenommen wird. Bei leichter bis mittlerer Leistung besteht eine lineare Beziehung zwischen der Leistung und der Sauerstoffaufnahme. Ab einer bestimmten Leistung steigt die Sauerstoffaufnahme trotz Steigerung der Belastung aber nicht weiter an, dann ist VO<sub>2</sub>max erreicht. VO<sub>2</sub>max ist abhängig von Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und dem Trainingszustand [90]. Sie kann nach Formeln ermittelt werden. Bei Untersuchungen mit steigender Belastung wird VO<sub>2</sub>max oftmals nicht erreicht [91].

Beispiel für eine Formel zur Berechnung von  $VO_2\text{max}$  (nach Wasserman):

$$VO_2\text{max} = (\text{Größe in cm} - \text{Alter in Jahren}) \times 20 \text{ (bei normgewichtigen Männern)}$$

Der peak  $VO_2$  ist der während einer Belastung erreichte Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme. Im klinischen Alltag wird die  $VO_2\text{max}$  oft dem peak  $VO_2$  gleichgesetzt [92].

Erster Beschreiber dieses prognostisch wichtigen Wertes waren Mancini et al., die den richtigen Zeitpunkt einer Herztransplantation anhand des peak  $VO_2$  diskutierten [72].

Wenn man die höchste erreichte Sauerstoffaufnahme (peak  $VO_2$ ) zum berechneten Sollwert ( $VO_2\text{max}$ ) in Prozent ausdrückt, liefert es eine gute Möglichkeit zur Stratifizierung des Risikos bei Patienten mit ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie [93].

### **2.3.3 $VCO_2$ (Kohlendioxidabgabe)**

Es handelt sich um die Menge  $CO_2$ , die pro Zeiteinheit abgeatmet wird. Das während der Belastung anfallende Kohlendioxid entsteht über den Abbau von  $O_2$  und über die Pufferung von Laktat bei höheren Belastungsstufen. Daher steigt die  $VCO_2$  im Übergang vom aeroben zum teilweise anaeroben Stoffwechsel steiler an.

### **2.3.4 $O_2$ -Puls ( $VO_2/HR$ )**

Der  $O_2$ -Puls ist die Menge an Sauerstoff, die pro Herzschlag vom Körper aufgenommen wird. Der maximale  $O_2$ -Puls ist der während der Ergospirometrie höchste erreichte Wert des  $O_2$ -Pulses und eine wichtige Variable bei der prognostischen Einschätzung der chronischen Herzinsuffizienz [83]. Der plötzliche Anstieg des  $O_2$ -Pulses zu Beginn der Belastung spiegelt eine Steigerung des Schlagvolumens wieder.

Wenn das Schlagvolumen reduziert ist, erreicht der O<sub>2</sub>-Puls bereits bei relativ niedriger Belastung seine Maximalwerte. Der O<sub>2</sub>-Puls ist auch bei Patienten mit Anämie oder schwerer arterieller Hypoxämie erniedrigt.

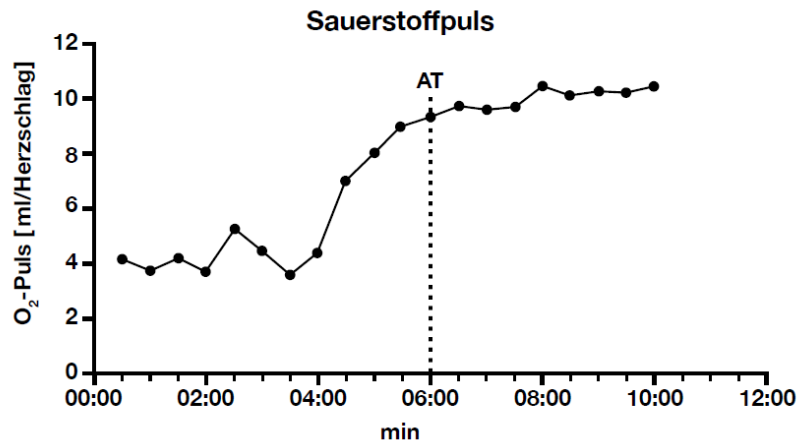


Abbildung 2: Beispiel der Sauerstoffpulskurve von einem Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie  
*min=Minuten; O<sub>2</sub>-Puls=Sauerstoffaufnahme pro Herzschlag; Der Sauerstoffpuls erreicht bereits nach zweiminütiger Belastung seinen Spitzenwert und steigt nicht weiter an.*

### 2.3.5 EQO<sub>2</sub> (Atemäquivalent für O<sub>2</sub>: VE/VO<sub>2</sub>) und EQCO<sub>2</sub> (Atemäquivalent für CO<sub>2</sub>: VE/VCO<sub>2</sub>)

Das Atemäquivalent ist das Atemminutenvolumen, das notwendig ist um 1l O<sub>2</sub> bzw. 1l CO<sub>2</sub> aufzunehmen/ abzugeben.

Das minimale Sauerstoffäquivalent (EQO<sub>2</sub> min)/ Kohlendioxidäquivalent (EQCO<sub>2</sub> min) beschreibt die niedrigste Rate von VE/VO<sub>2</sub> / VE/VCO<sub>2</sub>.

Die Atemäquivalente spiegeln die Ökonomie der Atmung wider. Je größer auf einer Belastungsstufe das Atemäquivalent ist, desto geringer ist die Leistungsfähigkeit. Ein pathologisch erhöhtes VE/VO<sub>2</sub>- Verhältnis wird als Hinweis auf ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis angesehen, z. B. bei Patienten mit Lungenerkrankungen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

### 2.3.6 AT (Anaerobic threshold/ Anaerobe Schwelle)

Die anaerobe Schwelle (AT) ist definiert als der Bereich des Übergangs zwischen rein aerobem zu partiell anaerobem Stoffwechsel. Die Schwelle erlaubt eine objektive Einschätzung der aeroben Leistungsfähigkeit ohne maximale Ausbelastung und ohne willentliche Beeinflussung des Patienten [94]. Sie entsteht durch einen plötzlichen Anstieg der Laktatproduktion über den Ruhewert im arteriellen Blut bei ansteigender Belastung und wird mit einer inadäquaten Sauerstoffversorgung der Mitochondrien in Verbindung gebracht. Die vermehrte Laktatanhäufung im Blut führt dazu, dass überschüssige Wasserstoffionen gepuffert werden müssen. Das dabei entstehende  $\text{CO}_2$  wird vermehrt abgeatmet.

Die anaerobe Schwelle wurde mit der V-Slope-Methode nach Beaver et al. bestimmt [95]. Hierbei wurde in einem Diagramm  $\text{VO}_2$  auf der x-Achse und  $\text{VCO}_2$  auf der y-Achse abgetragen. Man findet einen Abschnitt mit geringerer Steigung ( $s_1$ ), abgelöst von einem Abschnitt mit höherer Steigung ( $s_2$ ), die die gesteigerte  $\text{CO}_2$ -Produktion ausdrückt. Durch Bildung von zwei Regressionsgeraden erhält man einen Schnittpunkt, der die anaerobe Schwelle markiert.

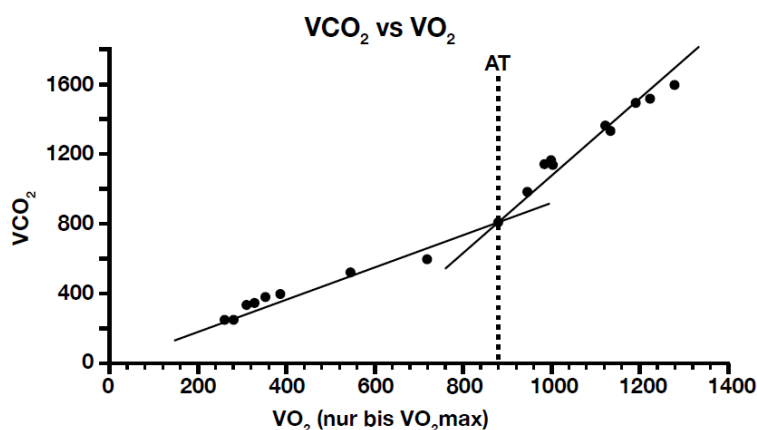


Abbildung 3: Ermittlung der anaeroben Schwelle  
 $\text{VCO}_2$ =Kohlendioxidabgabe;  $\text{VO}_2$ =Sauerstoffaufnahme;  $\text{VO}_{2\text{max}}$ = maximale Sauerstoffaufnahme; AT=anaerobe Schwelle; Die anaerobe Schwelle wird durch die Schneidung zweier Regressionsgeraden ermittelt: die Steigung vor dem Schnittpunkt spiegelt die aerobe Belastung wider, die Steigung nach dem Schnittpunkt die anaerobe.



### 2.3.7 s1/s2

s1 ist die Steigung der  $VO_2/VCO_2$ -Kurve im aeroben Bereich. s1 wird durch lineare Regressionsanalysen berechnet, die alle x;y- Paare der  $VO_2/VCO_2$ -Datenpunkte bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle mit einbezieht (siehe Abbildung 4).

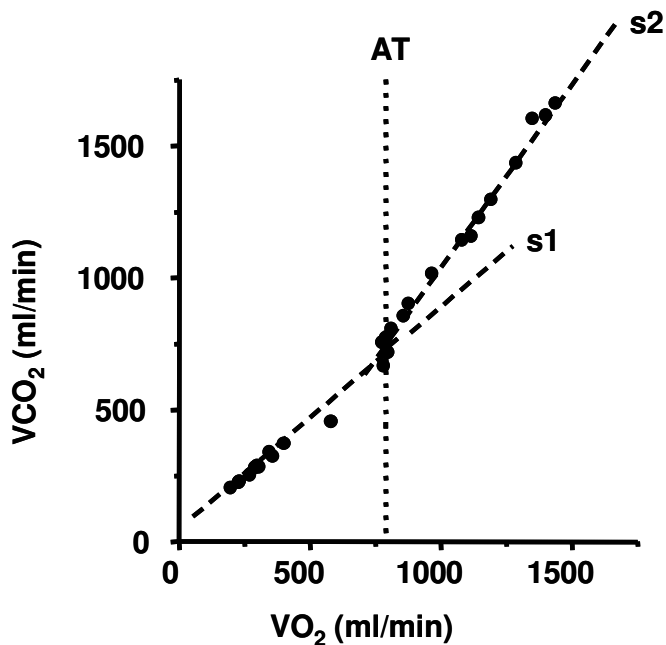


Abbildung 4: Steigungen s1 und s2  
 $VCO_2$ =Kohlendioxidabgabe;  $VO_2$ =Sauerstoffaufnahme;  
AT=anaerobe Schwelle; Die Steigungen s1 und s2 werden durch Regressionsanalysen ermittelt und schneiden sich in AT.

Wenn Patienten die anaerobe Schwelle nicht erreichen konnten, wurde s1 durch Berechnung der Steigung bis zur höchsten erreichbaren Stufe der Belastung und gemessenen Sauerstoffaufnahme ermittelt (siehe Abbildung 5).

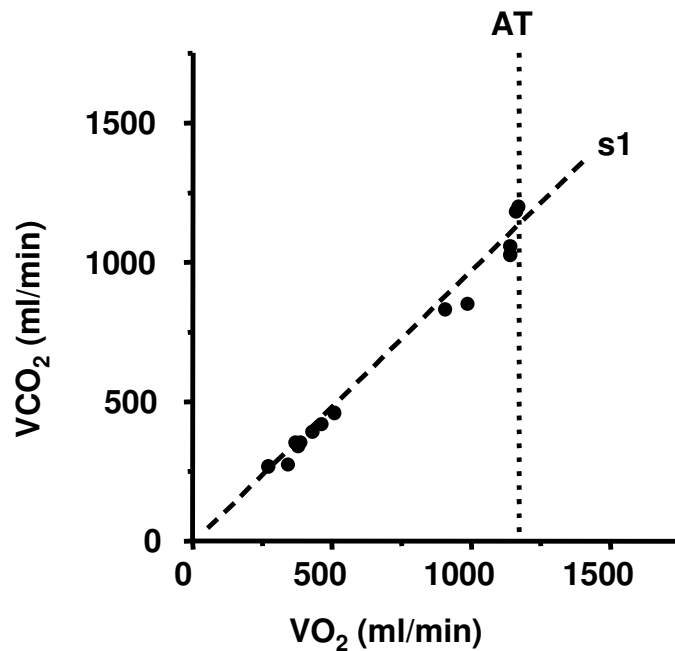


Abbildung 5: Beispiel eines schlecht belastbaren Patienten  
 $VCO_2$ =Kohlendioxidabgabe;  $VO_2$ =Sauerstoffaufnahme;  
 AT=anaerobe Schwelle; Die anaerobe Schwelle wurde gerade erreicht, s1 wurde durch Berechnung der Steigung bis zur höchsten erreichten Stufe ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die höchsten erreichten Werte von  $VO_2$  und  $VCO_2$  für die Ermittlung von s1 benutzt, auch wenn die Patienten nur submaximal, d.h. unterhalb der AT ausbelastet waren bzw. die AT nicht sicher zu bestimmen war. In der Definition durch die Erstbeschreiber von s1 (Wasserman, Beaver) [96] bezieht sich s1 strikt auf den aeroben Bereich zwischen dem Beginn der Belastung und der AT.

s2 ist die Steigung der  $VO_2/VCO_2$ -Kurve im anaeroben Bereich und wird analog zu s1 berechnet. Die Differenz zwischen s1 und s2 spiegelt den Überschuss an  $CO_2$  wieder, der durch das Puffern des Laktats durch Bikarbonat entstanden ist [96].

### 2.3.8 VE/VCO<sub>2</sub>

Die Steigung der VE/ VCO<sub>2</sub>-Kurve wird als Atmungseffizienz definiert. Sie wird von Beginn der Belastung bis zur Spitzenbelastung berechnet. Die Steigung ist ein unabhängiger prognostischer Marker um die Schwere einer Herzinsuffizienz zu beurteilen. Die Höhe der Steigung korreliert mit der Schwere der Herzinsuffizienz [73].

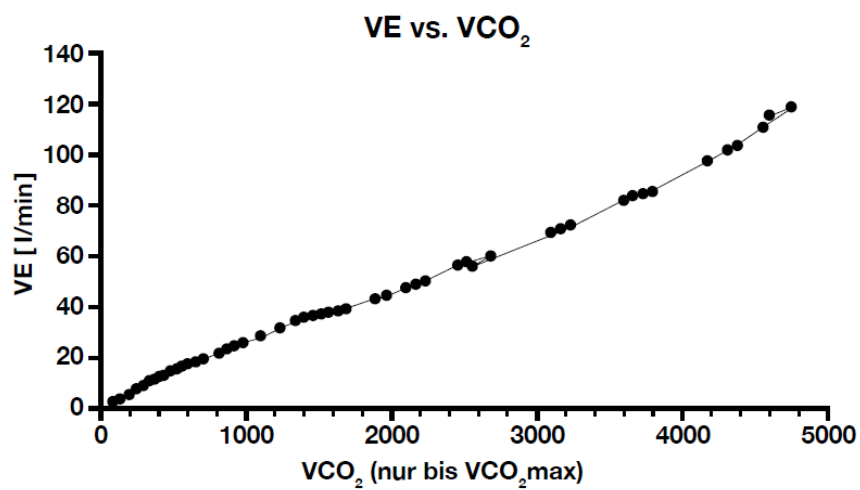


Abbildung 6: Beispiel der VE/ VCO<sub>2</sub>- Kurve eines gesunden Probandens  
*VE=Minutenventilation; VCO<sub>2</sub>=Kohlendioxidabgabe; Beim gesunden Probanden zeigt sich eine geringere Steigung der Kurve im Vergleich zum Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (siehe Abbildung 7).*

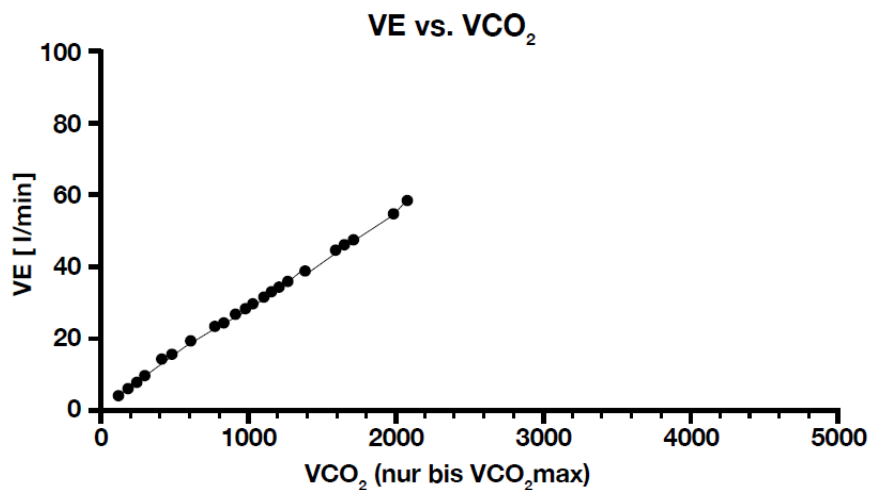


Abbildung 7: Beispiel der VE/ VCO<sub>2</sub>- Kurve eines Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie  
 VE=Minutenventilation; VCO<sub>2</sub>=Kohlendioxidabgabe;  
 Hier sieht man im Vergleich zu Abbildung 6 deutlich eine höhere Steigung der Kurve und niedrigere Maximalwerte der ventilatorischen Parameter.

## 2.4 Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion aller Patienten wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung ermittelt. Sie wurde nach der Flächen-Längen-Methode [97] berechnet.

## 2.5 Messung des NT-proBNP-Serum-Spiegels

Bei allen Patienten wurde im Ruhezustand ohne vorherige körperliche Belastung aus einer Cubitalvene Blut in ein heparinbeschichtetes Röhrchen entnommen, und gleich nach der Entnahme auf Eis gelagert. Der Überschuss wurde nach der Zentrifugation bei -70C<sup>o</sup> konserviert, bis die Analyse mit Elecsys® NT-proBNP Assay (der Firma Hoffmann-LaRoche AG, Basel) durchgeführt wurde.

## 2.6 Statistische Analyse

Alle Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung untersucht.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Diskrete Variablen wurden mit der  $\chi$ -Square-Analyse verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test verglichen. Wenn die kontinuierlichen Variablen als Boxplots dargestellt wurden, zeigen sie Median und Quartile als horizontale Linie. Korrelationen wurden durch die Nutzung von bivariaten Pearsons- und Spearman-Rhos- Korrelationen durchgeführt, und die Ergebnisse als Korrelationskoeffizient ( $r$ ) mit zugehörigem Signifikanzniveau ( $p$ ) aufgeführt. Das kumulative Überleben wurde mit Kaplan-Meier-Analysen berechnet, Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Schwellenwerte, Sensitivität und Spezifität wurden durch AUROC-Analysen bestimmt. Eine Analyse auf unabhängige Prädiktoren des kombinierten Endpunktes (kardialer Tod, Rehospitalisierung wegen progredienter Herzinsuffizienz) wurde mit dem stepwise forward Cox proportional hazard Modell durchgeführt. Dabei sind alle univariaten Parameter mit einem  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  berücksichtigt worden. Unabhängige relative Risiken (RR) wurden mit 95% Konfidenzintervall gezeigt. Die Differenzen zwischen den Odds Ratios wurden mit dem Likelihood- Ratio-Test nach Wald berechnet, wobei ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Basisdaten der Patienten

Die Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefasst und wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft.

Die Geschlechterverteilung des Kollektivs betrug 91 Männer und 12 Frauen. Von den 103 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 25 der Patienten nach der NYHA- Klassifikation in Klasse I, 51 in NYHA Klasse II und 27 in Klasse III klinisch eingeordnet. Diagnostisch wurde die Herzinsuffizienz durch

- 1.) eine quantitative LVEF- Messung und
- 2.) die Bestimmung des Serum-NT-proBNP´s objektiviert:

die mittlere Ejektionsfraktion betrug 41% und war somit mittelgradig reduziert, das NT-proBNP war durchschnittlich mit  $1188 \text{ pg/ml} \pm 1518$  erhöht.

Das durchschnittliche Alter der Gruppe betrug  $57 \pm 11$  Jahre, der Durchschnitts-BMI war  $27 \pm 3$ .

Kardiale Risikofaktoren waren bei 57 (55%) Patienten Bluthochdruck, 18 Patienten (17%) waren Diabetiker, 78 (76%) Patienten wiesen eine Hypercholesterinämie auf, 84 (82%) der Patienten waren oder sind Raucher und 57 (55%) hatten eine positive Familienanamnese zu verzeichnen.

Die medikamentöse Therapie beinhaltete Betablocker (87% der Patienten), ACE-Hemmer/ Angiotensinrezeptorblocker (85%), Statine (81%) und Aldosteronantagonisten (33%). Alle Patienten erhielten eine antithrombozytäre Therapie in Form von Aspirin, Clopidogrel oder beidem.

Zum Zeitpunkt der spiroergometrischen Untersuchung waren alle Patienten in einer klinisch stabilen Verfassung und ohne Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz.

Während dem medianen Follow up von 668 Tagen starben fünf Patienten an kardiovaskulären Todesursachen. Ein Patient wurde erfolgreich herztransplantiert, ein Patient wurde nach einem Vorderwandinfarkt und kardialer Dekompensation für eine Aneurysmektomie in die Herzchirurgie überwiesen. Sieben Patienten mussten auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz in die Klinik eingewiesen werden. Im Follow up konnten alle

Patienten weiterverfolgt werden. Patienten mit und ohne Ereignis unterschieden sich signifikant in Alter, KHK-Familienanamnese, NYHA-Klasse und NT-proBNP-Spiegel. Die Patienten mit Ereignis waren älter, hatten subjektiv eine niedrigere Belastungstoleranz und höhere NT-proBNP-Spiegel.

Tabelle 1 Patientencharakteristika

**Demografische Charakteristika:**

	<b>Alle Patienten (n=103)</b>	<b>Patienten mit Ereignis (n=14)</b>	<b>Patienten ohne Ereignis (n=89)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	57±11 59 (52/64)	64±7 63 (59/67)	55±11 59 (48/63)	0,013
<b>Geschlecht: männlich(%)</b>	89 (88)	11(85)	78(89)	0,742=ns
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27±3	27±3	27±3	0,450=ns
<b>KHK- Risikofaktoren:</b>				
<b>Bluthochdruck</b>	57(55)	10(77)	47(53)	0,085=ns
<b>Hypercholesterinämie</b>	78(76)	10(77)	68(77)	0,915=ns
<b>Diabetes mellitus</b>	18(17)	4(31)	14(16)	0,242=ns
<b>Raucher (aktuell und ehemalg)</b>	84(82)	9(69)	75(85)	0,299=ns
<b>Positive Familienanamnese</b>	57(55)	4(31)	53(60)	0,025
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)</b>	41±10 41 (33/48)	36±10 39 (26/44)	42±11 42 (35/50)	0,2=ns
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	1188±1518 621 (312/1376)	2028±1212 1857 (1029/3111)	1060±1525 492 (298/1095)	0,001
<b>NYHA- Klasse (%)</b>				0,033
<b>I</b>	25(24)	0	25(28)	
<b>II</b>	51(50)	7(50)	41(46)	
<b>III</b>	27(26)	7(40)	23(26)	

## Medikation:

<b>Antithrombozytäre Therapie</b>	103(100)	14(100)	89(100)	0,6=ns
<b>ACE-Hemmer/ Angiotensinrezeptor- blocker</b>	88(85)	13(93)	77(87)	0,399=ns
<b>Betablocker</b>	90(87)	12(86)	79(89)	0,509=ns
<b>Statine</b>	83(81)	11(79)	74(83)	0,918=ns
<b>Aldosteronantagonisten</b>	34(33)	4(29)	30(34)	0,483=ns

*ns=nicht signifikant, ()=prozentuale Angabe; die Zahlenwerte der ersten Zeile geben den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung an, die Zahlenwerte der zweiten und dritten Zeile (wenn angegeben) den Median (25%/75%)*

### 3.2 Spiroergometrie- Parameter

Die Verteilung der Parameter wurde durch den Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht. Dabei ergab sich bei allen Parametern eine Normalverteilung der Parameter. Patienten ohne Ereignis absolvierten insgesamt eine bessere Spiroergometrie (siehe Tabelle 2). Sie erreichten sowohl höhere Spitzenwerte von  $VO_2$  ( $17 \pm 4$  vs.  $12 \pm 3$  ml/min/kg,  $p=0,001$ ) als auch einen höheren Sauerstoffpuls ( $12 \pm 4$  vs.  $10 \pm 3$  ml/Herzschlag,  $p=0,029$ ).  $EqCO_2$ min und  $EqO_2$ min waren signifikant niedriger ( $31 \pm 5$  vs.  $36 \pm 6$ ,  $p=0,006$ ;  $27 \pm 5$  vs.  $31 \pm 3$ ,  $p=0,003$ ). Der submaximale Parameter der Belastung  $s_1$  war unter den Patienten mit Ereignis signifikant höher ( $0,83 \pm 0,08$  vs.  $0,89 \pm 0,09$ ,  $p=0,019$ ). Die Steigung von  $VE/VCO_2$  differierte signifikant zwischen den Gruppen, nicht hingegen der maximale negative Anstieg der  $VE/VCO_2$ - Kurve ( $VE/VCO_2$ -decrease).



Tabelle 2 Spiroergometrie-Parameter

	<b>Alle Patienten (n=103)</b>	<b>Patienten mit Ereignis (n=14)</b>	<b>Patienten ohne Ereignis (n=89)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>S1</b>	0,84±0,09	0,89±0,09	0,83±0,08	0,019
<b>Peak VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)</b>	16,26±4,48	12,24±3,26	16,81±4,41	0,001
<b>VO<sub>2</sub>AT (ml/kg/min)</b>	11,35±2,79	9,55±2,83	11,53±2,80	0,026
<b>EQ CO<sub>2</sub>min</b>	31,67±5,97	35,79±6,20	31,02±5,70	0,006
<b>Peak O<sub>2</sub>- Puls (ml/Herzschlag)</b>	12,01±3,58	9,78±2,98	12,40±3,60	0,029
<b>EQ O<sub>2</sub>min</b>	27,99±5,46	30,99±3,44	27,55±5,57	0,003
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	32,37±7,08	36,74±7,44	31,81±6,92	0,012
<b>% negative Steigung von VE/VCO<sub>2</sub></b>	25,01±7,05	21,54±8,4	25,58±6,82	0,086

*ns=nicht signifikant, Parameter siehe S.4, Zahlenwerte geben den Mittelwert±Standardabweichung an.*

### **3.3 Wechselseitige Abhängigkeit der klinischen Parameter, Laborparameter und belastungsabhängigen Parameter**

Wie erwartet korrelierten die globale LVEF ( $r=-0,409$ ,  $p=0,001$ ), das kleinste Atemäquivalent für CO<sub>2</sub> (EqCO<sub>2</sub>min) ( $r=0,453$ ,  $p<0,01$ ) und der Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub>) ( $r=-0,465$ ,  $p<0,01$ ) signifikant mit den NT-proBNP-Serum-Spiegeln (siehe Abbildung 8A-C).

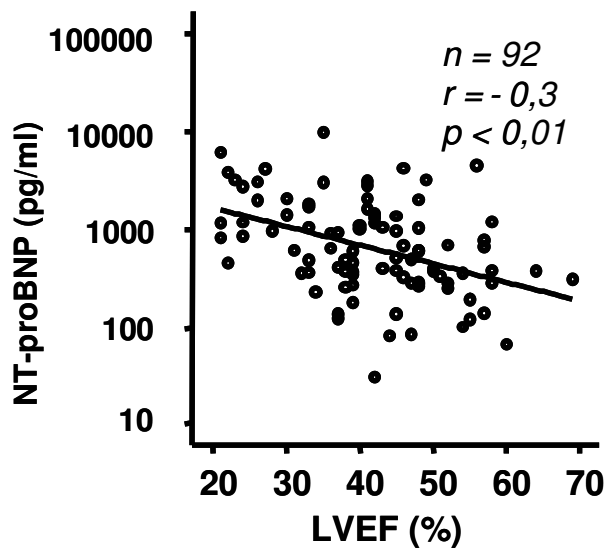


Abbildung 8A Korrelation LVEF mit NT-proBNP  
*LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Die globale LVEF korreliert signifikant mit dem NT-proBNP-Spiegel.*

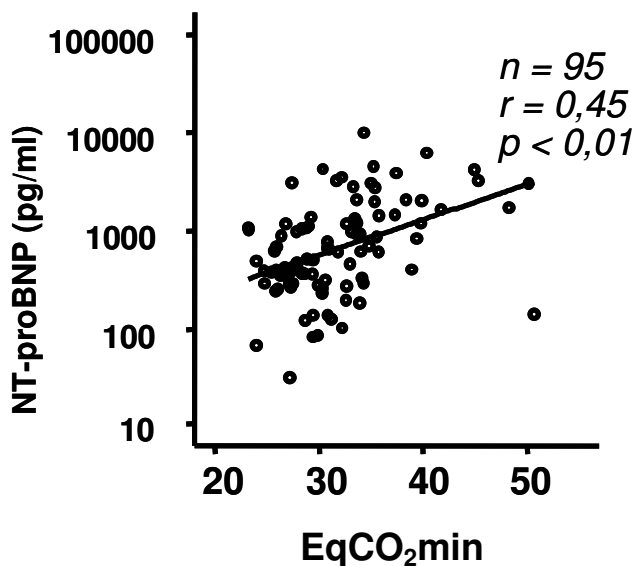


Abbildung 8B Korrelation EqCO<sub>2</sub>min mit NT-proBNP  
*EqCO<sub>2</sub>min=kleinstes Atemäquivalent für Kohlendioxid. Das kleinste Atemäquivalent für Kohlendioxid korreliert signifikant mit dem NT-proBNP-Spiegel.*

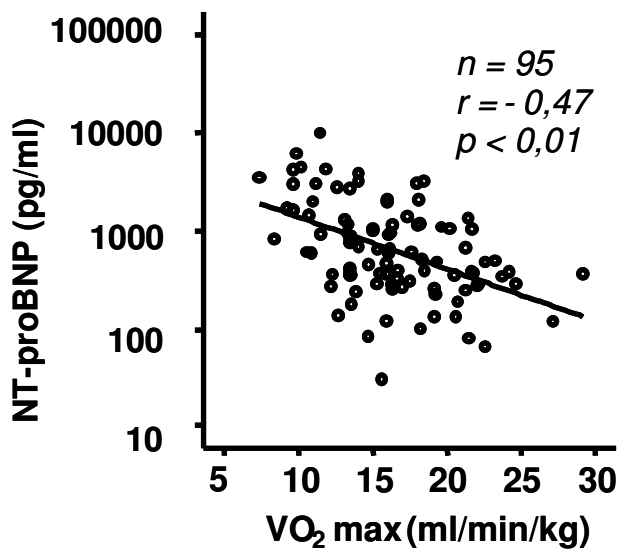
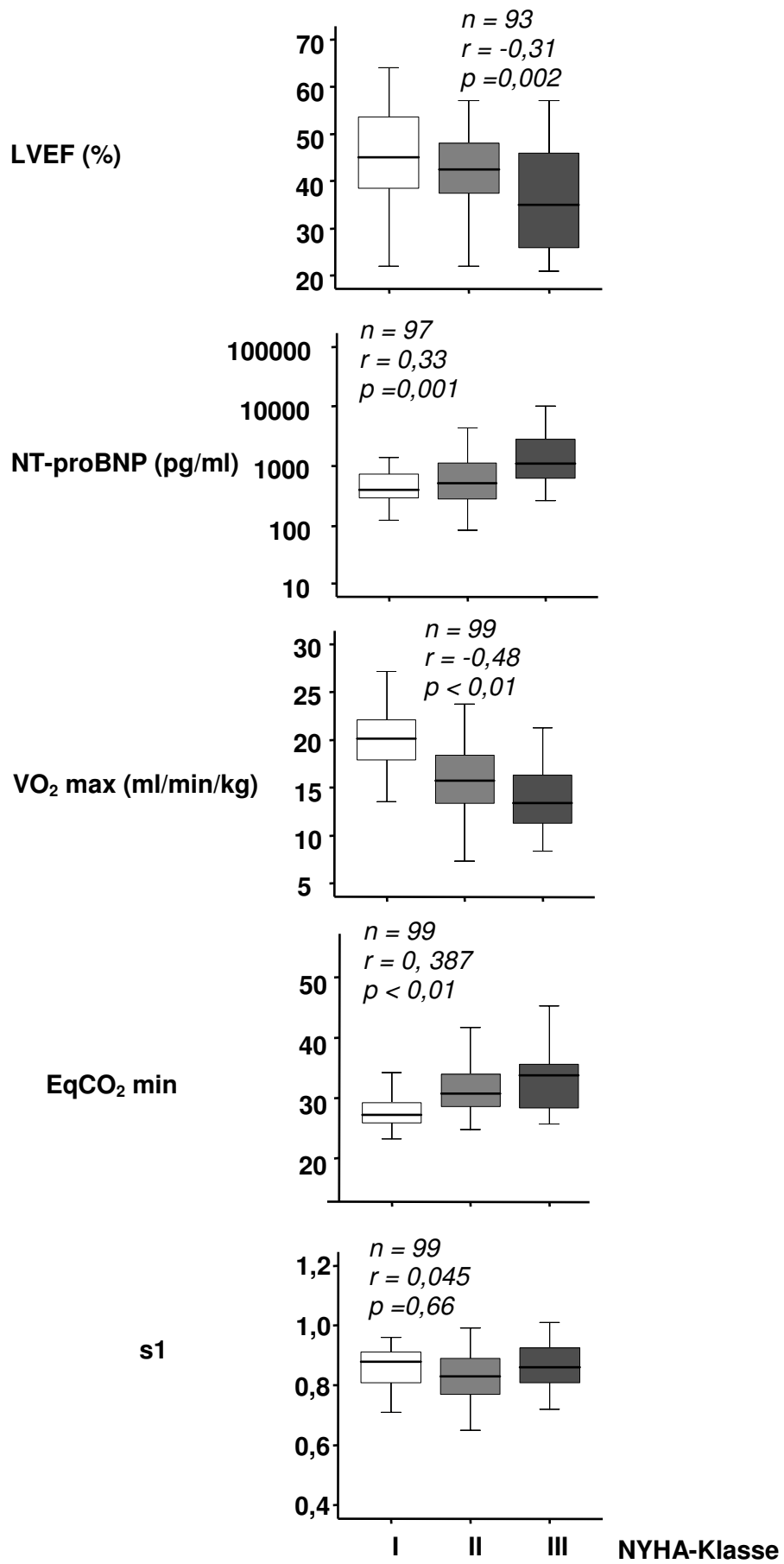


Abbildung 8C Korrelation  $VO_2\max$  mit NT-proBNP  
 $VO_2\max$ =maximale Sauerstoffaufnahme; Die maximale Sauerstoffaufnahme korreliert signifikant mit dem NT-proBNP-Spiegel.

Parallel korrelierte die NYHA- Klasse mit der globalen LVEF ( $r=-0,314$ ,  $p=0,002$ ), dem NT-proBNP- Serum- Spiegel ( $r=0,333$ ,  $p=0,001$ ), dem Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme (peak  $VO_2$ ) ( $r=-0,481$ ,  $p<0,01$ ) und dem minimalsten Kohlenstoffdioxidäquivalent ( $EqCO_2\min$ ) ( $r=0,387$ ,  $p<0,01$ ) (siehe Abbildung 9 A-D).

Weder die NYHA- Klassifizierung, die globale LVEF, die NT-proBNP-Serum-Spiegel noch der Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme korrelierte jedoch signifikant mit s1 (siehe Abbildung 9 E).

Abbildung 9A-9E



Abbildungen 9A-9D	Korrelationen der NYHA-Klassen mit der LVEF, dem NT-proBNP-Spiegel, peak VO <sub>2</sub> und EqCO <sub>2</sub> min <i>LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; peak VO<sub>2</sub>=Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme; EqCO<sub>2</sub>min= minimalstes Kohlenstoffdioxidäquivalent; Die Grafiken zeigen eine signifikante Korrelation der Parameter.</i>
Abbildung 9E	Korrelation der NYHA-Klassen mit s1 <i>Zwischen den NYHA-Klassen und s1 besteht keine signifikante Korrelation.</i>

### **3.4 Vorhersage von Überleben und klinischen Ereignissen durch BNP, peak VO<sub>2</sub> und s1**

Um die prognostische Aussage der NT-proBNP-Serum-Spiegel, dem Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme (peakO<sub>2</sub>) und s1 zu evaluieren, wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Sie bezogen sich auf das Auftreten des gemeinsamen klinischen Endpunktes. Der klinische Endpunkt beinhaltete entweder den Tod kardiovaskulärer Ursache oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz, die zur Folge eine Einweisung ins Krankenhaus haben musste.

Alle drei analysierten Parameter zeigten anhand der verwendeten cut-off-Werte eine signifikante Trennschärfe (siehe Abbildung 10 A-C)

**A: peak VO<sub>2</sub>,  
Schwelle bei 14ml/min/kg**

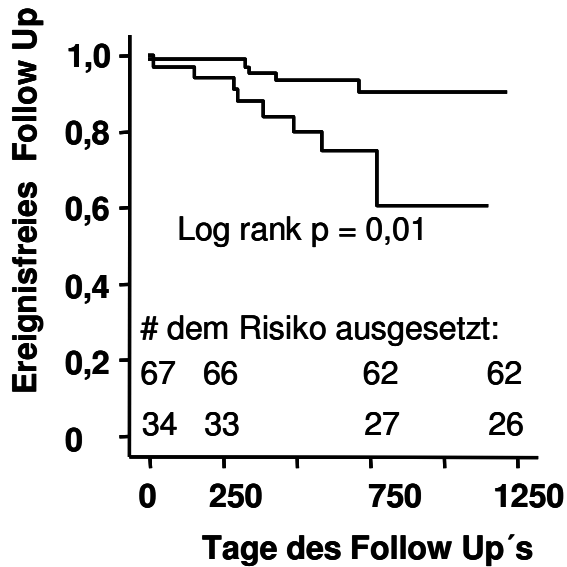


Abbildung 10A Kaplan-Meier-Analyse für den kombinierten Endpunkt für peak VO<sub>2</sub>, Schwelle bei 14 ml/min/kg  
*Peak VO<sub>2</sub>=Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme; p=Signifikanzniveau; Die Schwelle bei peak VO<sub>2</sub>= 14 ml/min/kg zeigt eine signifikante Trennschärfe.*

**B: NT-proBNP,  
Schwelle bei 900 pg/ml**

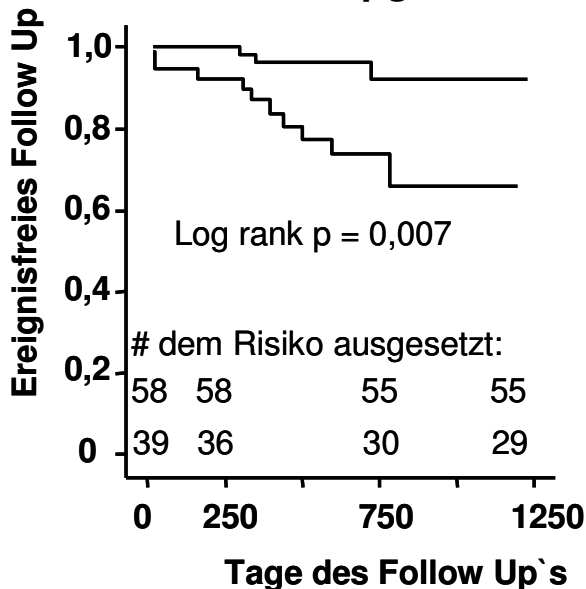


Abbildung 10B Kaplan-Meier-Analyse für den kombinierten Endpunkt für NT-proBNP, Schwelle bei 900 pg/ml  
*Die Schwelle bei einem Serumspiegel von Nt-proBNP von 900pg/ml zeigt eine signifikante Trennschärfe.*

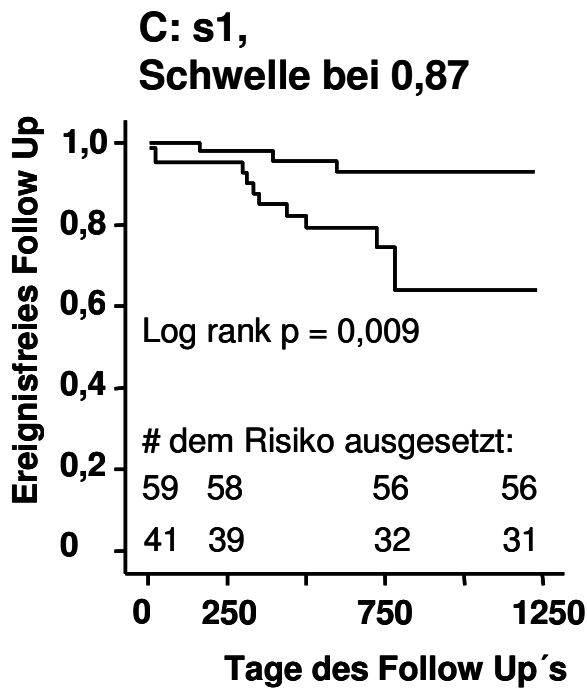


Abbildung 10C Kaplan-Meier-Analyse für den kombinierten Endpunkt für s1, Schwelle bei 0,87  
Die Schwelle bei s1= 0,87 zeigt eine signifikante Trennschärfe.

Neben den etablierten Prognostikoren einer Herzinsuffizienz weist der in diesem Zusammenhang erstmals beschriebene submaximale CPET-Parameter s1 eine prognostische Relevanz auf.

Der peak VO<sub>2</sub>-Schwellenwert von ≤10 ml/min/kg (p<0,001) verglichen mit dem Schwellenwert ≤14ml/min/kg (p<0,01, log-rank-test) scheint jedoch ein besserer Prognostikator für den Eintritt eines Ereignisses zu sein (siehe Abbildung 11).

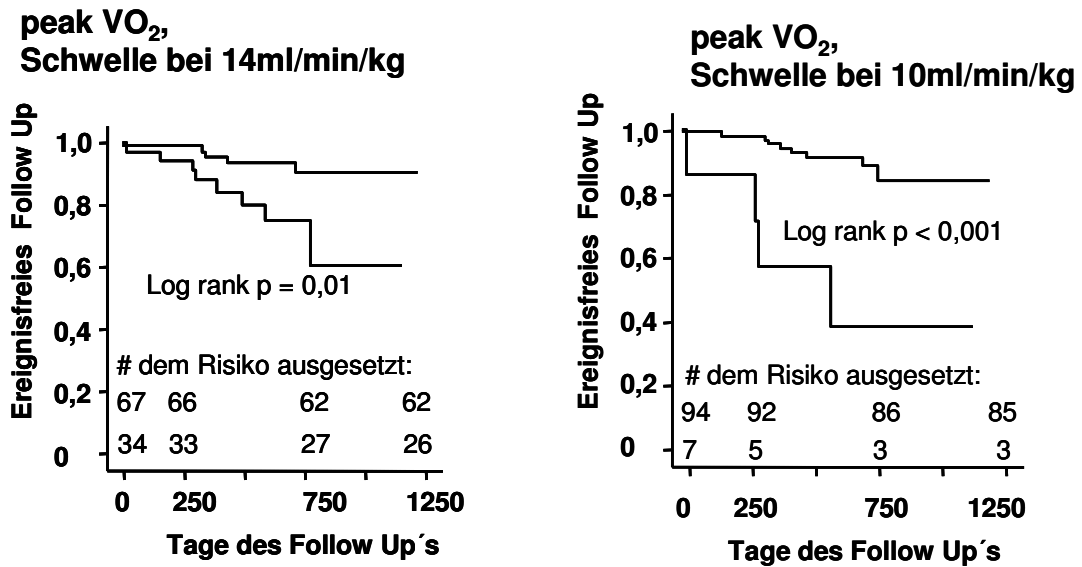


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Analysen für den kombinierten Endpunkt für peak VO<sub>2</sub>, Vergleich der Schwellen bei 14 ml/min/kg und 10 ml/min/kg  
*Peak VO<sub>2</sub> = Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme; Die Schwelle von 10 ml/min/kg (Log rank p < 0,001) bietet genauere Voraussagekraft hinsichtlich negativer Ereignisse verglichen mit der Schwelle bei 14 ml/min/kg (Log rank p = 0,01).*

Die Überlegenheit des Wertes  $\leq 10 \text{ ml/min/kg}$  verglichen mit  $\leq 14 \text{ ml/min/kg}$  als Schwellenwert spiegelt sich auch in seiner höheren Sensitivität und Spezifität wieder (Sensitivität 0,69 und Spezifität 0,96 bei  $\leq 10 \text{ ml/min/kg}$ , Sensitivität 0,39 und Spezifität 0,69 bei  $\leq 14 \text{ ml/min/kg}$ ).

Außer den oben beschriebenen Parametern korrelierten die höhere NYHA-Klasse und das Alter signifikant mit einem gesteigerten Auftreten von kardialen Tod oder Rehospitalisation auf Grund der Herzinsuffizienz (univariate Analyse siehe Tabelle 4).



### **3.5 Trennschärfe von BNP, s1 und peak VO<sub>2</sub>**

Der Nachteil der Kaplan-Meier-Analysen ist die Voraussetzung eines spezifischen Schwellenwertes. Analysen der Receiver Operating Characteristic-Kurven (ROC) liefern zusätzliche Informationen mit Rücksicht auf die gesamte Trennschärfe eines Parameters unabhängig vom verwendeten cut-off-Wert. Abbildung 12 und Tabelle 3 zeigen die ROC-Charakteristiken von peak VO<sub>2</sub>, s1 und NT-proBNP für den kombinierten Endpunkt.

Es stellt sich heraus, dass peak VO<sub>2</sub> die geringste Trennschärfe aller drei Parameter besitzt, illustriert durch die kleine Fläche unter der Kurve (AUC für peak VO<sub>2</sub> 0,188 (Konfidenzintervall 0,059-0,317), AUC für s1 0,717 (Konfidenzintervall 0,543-0,891) und AUC für NT-proBNP 0,778 (Konfidenzintervall 0,652-0,905), Tabelle 3).

Die schlechte Gesamtspezifität von peak VO<sub>2</sub> ist durch die große Anzahl an falsch positiven Ergebnissen bei den Patienten, die nur bis zur submaximalen Belastung durchhielten bedingt.

Wenn  $\leq 14$  ml/kg/min als Schwellenwert für peak VO<sub>2</sub> angenommen wird, so wird dies durch einen niedrigen positiven (0,26) und einen hohen negativen (0,93) prädiktiven Wert hervorgehoben. Im Gegensatz hierzu zeigen sowohl NT-proBNP als auch s1 eine exzellente Trennschärfe (NT-proBNP-Schwelle 900 pg/ml: Sensitivität 0,75, Spezifität 0,65, positiver prädiktiver Wert 0,25, negativer prädiktiver Wert 0,95; s1- Schwelle 0,87: Sensitivität 0,75, Spezifität 0,65, positiver prädiktiver Wert 0,24, negativer prädiktiver Wert 0,94).

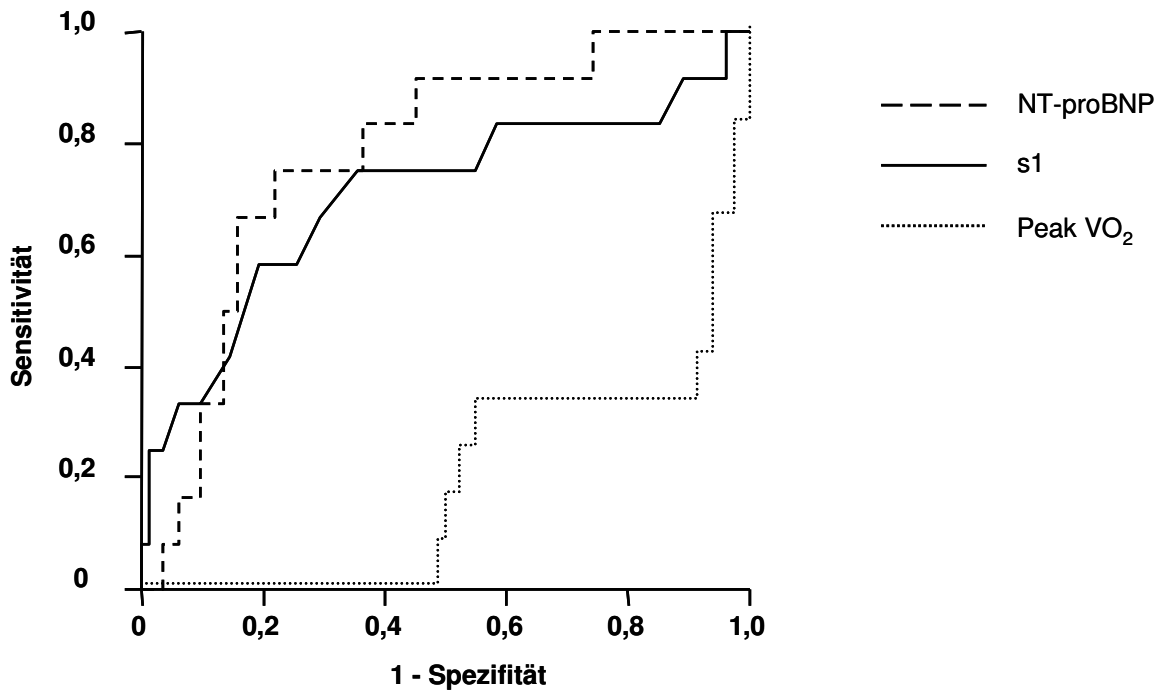


Abbildung 12 ROC- Charakteristika von peak VO<sub>2</sub>, s1 und NT-proBNP für den kombinierten Endpunkt  
*Peak VO<sub>2</sub> besitzt die geringste Trennschärfe der drei Parameter.*

Tabelle 3 ROC-Analyse: Charakteristika von peak VO<sub>2</sub>, s1 und NT-proBNP

<b>Parameter</b>	<b>AUROC</b>	<b>95% CI</b>
Peak VO <sub>2</sub>	0,188	[0,059 – 0,317]
S1	0,717	[0,543 – 0,891]
NT-proBNP	0,778	[0,652 – 0,905]

*AUROC= area under the receiver operating characteristic curve;  
 CI= Konfidenzintervall*

### 3.6 Unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse

Um unabhängige Prädiktoren des kombinierten Endpunktes herauszufinden, wurde anschließend eine multivariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Alle fortlaufenden und kategorisierten Parameter, die eine statistische Signifikanz von weniger als 0,1 in der univariaten Analyse für das Eintreffen eines Ereignisses zeigten, wurden in das Cox-Modell eingeschlossen. Nur das Alter (Hazardwert 1,163 (1,025 – 1,319)), peak VO<sub>2</sub> (0,758 (0,588 – 0,978)) und s1 (1,141 (1,027 – 1,267)) verblieben als unabhängige Prädiktoren des kombinierten Endpunktes (siehe Tabelle 4). Ein weiteres Mal war s1 der stärkste unabhängige Prädiktor für ein das Eintreten eines Ereignisses in diesem Kollektiv. Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt, wenn man den kardialen Tod als Einzelendpunkt auswählte.

Tabelle 4 Cox-Regressionsanalyse für den kombinierten Endpunkt

<b>Parameter</b>	<b>Univariates p</b>	<b>Wald Chi-Quadrat</b>	<b>HR [95% CI]</b>	<b>Multivariates p</b>
LVEF	0,066			0,977
NYHA-Klasse	0,008			0,479
NT-proBNP	0,001			0,19
Alter	0,010	5,971	1,163 [ 1,025 – 1,319]	0,015
Peak VO <sub>2</sub>	0,001	4,241	0,758 [ 0,588 – 0,978]	0,039
Peak O <sub>2</sub> -Puls	0,022			0,111
EqCO <sub>2</sub> min	0,004			0,490
EqO <sub>2</sub> min	0,01			0,927
VE/VCO <sub>2</sub>	0,034			0,329
S <sub>1</sub> (*100)	0,011	6,609	1,141 [ 1,027 – 1,267]	0,010

CI= Konfidenzintervall, p= Signifikanzniveau;

## 4 Diskussion

In unserer Studie sollte anhand spiroergometrischer Parameter die Prädiktion der Prognose von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie untersucht werden. Analysiert wurden bekannte und schon in mehreren Studien veröffentlichte Parameter, darunter solche, die eine Ausbelastung seitens der Patienten erforderten, aber auch submaximale Parameter. Außerdem wurden weitere klinisch relevante Parameter wie die LVEF und NT-proBNP in die Analyse einbezogen. In dieser Arbeit überzeugte der spiroergometrische Parameter  $s_1$ , der die Steigung der  $VO_2/VCO_2$ -Kurve im aeroben Bereich darstellt.  $s_1$  stellt in dieser Arbeit sowohl in der multivariaten Analyse als auch als unabhängiger Prädiktor eine starke prognostische Variable mit guter Sensitivität und Spezifität dar.

### ***4.1 Die prognostische Relevanz der spiroergometrischen Parameter***

Eine wesentliche Anzahl von prognostisch relevanten spiroergometrischen Parametern ist bereits etabliert [72-75, 98-100]. Dazu zählen unter anderen die maximale Sauerstoffaufnahme (peak  $VO_2$ ), der maximale Sauerstoffpuls (peak  $O_2$ -Puls), die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}$ ), die  $VE/VCO_2$ -Steigung und die Steigung der Sauerstoffaufnahmeeffizienz (OUES, oxygen uptake efficiency slope).

In der älteren Arbeit von Mancini et al. wird der peak  $VO_2$  noch als gute Möglichkeit zur Identifizierung von Patienten, die für eine Herztransplantation in Frage kommen, beschrieben. Dieser Parameter kann allerdings durch eine Menge unterschiedlichster Faktoren beeinflusst werden [73, 101, 102]. Dazu zählen die Abhängigkeit von der Motivation des Patienten, das Nichterreichen eines Plateaus der Sauerstoffaufnahme am höchsten Punkt der Belastung selbst bei Steigerung der Belastung, und die Abhängigkeit von anderen Faktoren wie z.B. der Transportkapazität für Sauerstoff.

Einige Studien liefern Beweise für die ungenaue Aussagekraft von peak  $\text{VO}_2$ . So konnte Ramos-Barbon et al. in einer Arbeit belegen, dass von Patienten mit einem peak  $\text{VO}_2$  unter 14 ml/min/kg lediglich bei der Hälfte der Patienten objektive Zeichen einer kardiozirkulatorischen oder respiratorischen Ausbelastung festgestellt werden konnten [103].

Daher liefern andere spiroergometrische Parameter einen weitaus zuverlässigeren prognostischen Wert [75, 104-106].

Der peak  $\text{VO}_2$  wird aber im klinischen Alltag immer noch als beständiger Goldstandard in der prognostischen Bewertung der chronischen Herzinsuffizienz betrachtet. Auch schließen die aktuellen Leitlinien für die Bewertung der Eignung für eine Herztransplantation die Messung des höchsten erreichten Sauerstoffverbrauchs unter Belastung (peak  $\text{VO}_2$ ) ein [72, 107].

Der peak  $\text{O}_2$ -Puls dagegen ist ein Indikator für das Schlagvolumen und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Im Gegensatz zu den anderen Parametern ist in ihm die Herzfrequenz enthalten, und er liefert so auch Aussage über die kardiale Reserve.

Die Arbeit von Lavie et al. konnte zeigen, dass die Vorhersage klinischer Ereignisse mit dem peak  $\text{O}_2$ -Puls dem höchsten Sauerstoffverbrauch (peak  $\text{VO}_2$ ) überlegen war [83]. Diese Arbeit untersuchte auch die um die individuelle Körperfettmasse korrigierte prognostische Kraft von  $\text{VO}_2$ . Dieser korrigierte Parameter konnte noch genauer als der unkorrigierte zwischen Patienten mit Ereignis und ohne Ereignis unterscheiden, allerdings nicht bei dem klassischen cut-off-Wert von 14 ml/kg/min von peak  $\text{VO}_2$ , sondern bei 19 ml/kg/min. Der auf die gleiche Weise korrigierte peak  $\text{O}_2$ -Puls war dem korrigierten peak  $\text{VO}_2$  allerdings ähnlich in der Voraussage klinischer Ereignisse [83].

Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $\text{VO}_{2\text{AT}}$ ) bietet einige Vorteile: sie ist unabhängig von Willen und Motivation des Patienten, ist ein Parameter, der auch bei submaximaler Leistung herangezogen werden kann

und kann auch zur Abschätzung der Ausdauerleistungsfähigkeit für das Training benutzt werden.

In der Arbeit von Gitt et al. zeigte sich die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle unter 11 ml/min/kg als stärkster alleiniger Prädiktor für die 6-Monats-Mortalität verglichen mit  $VO_2 \leq 14$  ml/min/kg und der Steigung von VE/VCO<sub>2</sub>.

Kombiniert mit der VE/VCO<sub>2</sub>- Steigung > 34 zeigte  $VO_2$  an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}$ ) <11 ml/min/kg eine noch viel stärkere Voraussagekraft eines frühen Todes im Vergleich mit den einzelnen kardiopulmonalen Parametern. Diese beiden kombinierten Parameter boten auch in der Langzeitmortalität die beste Voraussagekraft.  $VO_{2AT}$  erfordert aber auch bei vorzeitigem Abbruch der Belastung mindestens das Erreichen der anaeroben Schwelle.

Ein weiterer Parameter, der sich durch Motivationsunabhängigkeit auszeichnet und in vielen Studien untersucht wurde, stellt die Steigung von VE/VCO<sub>2</sub> dar.

Verglichen mit der Steigung von VE/ $VO_2$  zeichnet er sich durch eine größere Linearität bei kleinerer Variabilität aus und kann daher gut zur Beschreibung der Ventilation bei Belastung herangezogen werden.

Die Arbeit von Kleber et al. konnte signifikante Unterschiede der Steigung von VE/VCO<sub>2</sub> in den einzelnen NYHA- Klassen zeigen. In der multivariaten Cox- Regressions-Analyse mit Einschluss von Alter, LVEF, NYHA-Klasse,  $VO_{2max}$ , der totalen Lungenkapazität und der Steigung von VE/VCO<sub>2</sub> war die VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung der stärkste Prädiktor eines ereignisfreien Überlebens, gefolgt von  $VO_{2max}$  [74]. Diese beiden Parameter zeigten in dieser Arbeit Überlegenheit gegenüber  $VO_{2AT}$ .

Auch die Arbeit von Chua et al. postuliert in der VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung einen starken unabhängigen prognostischen Marker in der Selektion von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz von denen mit leichter Herzinsuffizienz. Leider schloss diese Arbeit als ergospirometrische Parameter nur die VE/VCO<sub>2</sub>- Steigung und peak  $VO_2$  in die Analyse ein und liefert keine Aussage über  $VO_{2AT}$ .

Die Arbeit von Ingle et al. aus dem Jahr 2006 untersuchte die prognostische Voraussagekraft der VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung auch unter submaximalen Bedingungen: Es wurden die Steigung der ersten 25% der Belastung, die Steigung unter dem ventilatorischen Kompensationspunkt und die komplette Steigung von VE/VCO<sub>2</sub> berechnet. Im Log-Rank-Test zeigte sich die ganze Steigung den submaximalen Berechnungen klar überlegen, und in der Cox-Regressionsanalyse verblieb sie als einziger signifikanter Parameter [108].

Die prognostische Kraft der VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung in Relation zum BMI bei an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten wurde in einer Studie von Chase et al. untersucht. Sie konnte zeigen, dass die VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung in jeder der drei BMI-Subgruppen (18,5-24,9, 25,0-29,9 und >30 kg/m<sup>2</sup>) der stärkste prognostische Marker verglichen mit anderen spiroergometrischen Parametern, und somit nicht beeinflussbar vom Körpergewicht war [109].

In einem Vergleich von Laufband- und Fahrradergometrie bei Patienten mit Herzinsuffizienz war die VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung im Vergleich zu peak VO<sub>2</sub> und der HRR der einzige Parameter, der sich auch durch den Belastungsmodus nicht beeinflussen ließ [110].

Die OUES (oxygen uptake efficiency slope) stellt die Beziehung von VO<sub>2</sub> und VE (l/min) während der Zunahme der Belastung und somit die Entwicklung der Sauerstoffaufnahmeeffizienz dar, d.h. sie beschreibt nicht-linear den Gasaustausch in Bezug zur geleisteten Arbeit. Die Arbeit von Davies LC et al. untersuchte das Potential dieses Parameters wie auch das der schon öfter beschriebenen ergospirometrischen Parameter peak O<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung und VE, um prognostische Informationen über Patienten mit CHF zu erhalten [99].

Die OUES zeichnet sich im Gegensatz zum peak O<sub>2</sub> auch wie s<sub>1</sub> durch die Unabhängigkeit zur Motivation in der Mitarbeit des Patienten aus. Die Arbeit von Davies et al. konnte zeigen, dass der Wert von OUES bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz signifikant reduziert ist. Er war in der univariaten Analyse in der Prädiktion der Mortalität den anderen ergospirometrischen Parametern, wie z.B. der VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung überlegen. Auch in der

multivariaten Analyse mit Einbezug von Alter, VE/VCO<sub>2</sub>-Steigung und Belastungsdauer war die OUES ein signifikanter Prädiktor der Mortalität.

Die OUES ist ein starker prognostischer Marker auch bei Abbruch der Belastung vor einer Ausbelastung und vergleichbar mit s1 [99]. Allerdings ist dieser Parameter im Vergleich zu s1 wesentlich unsensibler bei konstanter Proportionalität, d.h. bei gesteigerter Ventilation in Ruhe und Belastung, und sinkt nur bei proportional viel größerer Steigerung der Atemarbeit im Vergleich zur Atemarbeit ohne Belastung.

Interessanterweise bestehen Kontroversen, ob eine Bemühung um maximale Leistung seitens der Patienten während der spiroergometrischen Untersuchung absolut obligatorisch ist, um Prognosen vorherzusagen [75, 111, 112].

Offensichtlich ist, dass die meisten Studien keine Patienten einschlossen, die in so großem Ausmaß Beta-Blocker, Statine und ACE-Hemmer als Dauertherapie erhielten.

Betablocker und andere neurohumorale Blocker sind mittlerweile unumgängliche Medikamente in der Behandlung und Verbesserung der Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz [16, 18, 20, 113].

So gehörten in dieser Arbeit bei 87% der Patienten Betablocker zur Dauermedikation, in ähnlichen Studien waren es lediglich 31% (Davies LC et al.), 31% (Lavie CJ et al.), 43% (Gitt AK et al.) und in der neueren Arbeit von Ingle et al. von 2006 78% bei dem Patientenkollektiv mit linksventrikulärer Dysfunktion. In dieser Arbeit stellt sich heraus, dass peak VO<sub>2</sub> auch bei Patienten mit einer Kombinationsbehandlung von Beta-Blockern und ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockern eine signifikante prognostische Kraft besitzt.

Die HRR (heart rate recovery) ist die Messung der Abnahme der Herzfrequenz in definierten Zeitabständen nach Beendigung der Belastung. Eine niedrige HRR nach CPET ist mit einem gesteigerten Risiko der Verschlechterung der Herzinsuffizienz assoziiert [114]. Die Arbeit von Arena et al. konnte durch Untersuchungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen, dass die prognostische Kraft der HRR durch den Einsatz von Betablockern



nicht herabgesetzt war [115]. Die HRR wurde in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht.

Die Tatsache, dass ein niedrigerer Schwellenwert des peak  $\text{VO}_2$  von  $\leq 10$  ml/min/kg gegenüber  $\leq 14$  ml/min/kg eine höhere Sensitivität und Spezifität liefert, unterstützt aber die Annahme, dass bei Patienten unter Beta-Blockertherapie eine niedrigere Schwelle bei peak  $\text{VO}_2$  geeigneter erscheint, um Prognosen vorherzusagen [88].

## **4.2 Physiologische und prognostische Bedeutung von $s_1$**

Das  $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ -Verhältnis unter steigender Belastung auf einem Fahrradergometer hat zwei nahezu lineare Komponenten: Die niedrigere Steigung  $s_1$  und die steilere Steigung  $s_2$ .

$s_1$  repräsentiert die Steigung der zunehmenden  $\text{CO}_2$ - Abgabe und der Sauerstoffaufnahme vor Erreichen der anaeroben Schwelle.  $s_2$  reflektiert den aeroben Metabolismus plus zusätzlich produziertem  $\text{CO}_2$ , das durch das Abpuffern des Lactats durch Bicarbonat entstanden ist und somit den anaeroben Metabolismus darstellt.

Die respiratorische Austauschrate (RER) ist auch eine Messung des  $\text{CO}_2/\text{O}_2$ -Verhältnisses, aber sie wird nur für einzelne Zeitpunkte berechnet. Dagegen wird  $s_1$  über die gesamte Zeitspanne der aeroben Belastung durch Regressionsanalysen berechnet. Sie liefert daher eine dynamische Auskunft über den sich ändernden Gasaustausch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf niedrigeren Belastungsstufen.

Das ventilatorische Verhalten und die wachsende  $\text{CO}_2$ -Produktion sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz bereits bei niedriger Belastung beeinträchtigt. Entsprechend der Bohr- Formel zur Berechnung des Totraumes führt eine Steigerung von  $\text{EqCO}_2$  auch zu einer gesteigerten Totraumventilation.

Die Berechnung der Größe des Totraums ist mit Hilfe der Bohr-Formel möglich:

$$VD = VT \times ((FA_{CO_2} - FE_{CO_2}) / FA_{CO_2})$$

Darin bezeichnen

$FA_{CO_2}$  die Konzentration von  $CO_2$  in der Alveolarluft und

$FE_{CO_2}$  die Konzentration von  $CO_2$  in der ausgeatmeten Luft,

$VT$  das Atemzugvolumen und

$VD$  das Volumen des Totraumes.

Die Steigerung von  $EqCO_2$ , die zu einer gesteigerten Totraumventilation führt, ist Folge einer a) höheren Atemfrequenz mit niedrigerem Atemzugvolumen und b) einer pulmonalen Hypoperfusion und Stauung, verursacht durch den verringerten kardialen Auswurf bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Weil die ventilatorische Antwort auf die Belastung durch viele Faktoren besonders am Beginn der Anstrengung beeinflusst werden kann (z.B. der individuelle Trainingszustand, Hyperventilation und Anstrengung), kann die Minutenventilation ( $VE$ ) viele spiroergometrische Parameter, wie zum Beispiel  $VO_2$  an der anaeroben Schwelle und  $VE/VCO_2$  (alle durch die Messung von  $VE$  abgeleitet) verfälschen.

Im Gegensatz hierzu sollte  $s1$  weitestgehend unabhängig vom Einfluss der Ventilation sein. Überraschenderweise war  $s1$  der stärkste unabhängige Prädiktor in der Vorhersage von Ereignissen in der multivariaten Analyse, die wichtige klinische (NYHA-Klassifizierung, LVEF, NT-proBNP) und belastungsabhängige Parameter (peak  $VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ -Steigung) einschloss. Insgesamt war die Trennschärfe von  $s1$  besser als die von peak  $O_2$  und vergleichbar mit NT-proBNP.

Während  $s1$  bei Patienten mit einem peak  $VO_2$  von  $\leq 10$  ml/min/kg keine zusätzliche prognostische Information brachte, war es aber besonders bei

Patienten mit einem peak  $VO_2 >10 - \leq 14$  ml/min/kg überlegen, um die klinische Prognose vorhersagen zu können.

Daher scheint s1 besonders nützlich zu sein, um zwischen Patienten zu unterscheiden, die wirklich das Limit der Belastung erreicht haben oder die keine volle Ausbelastung erreichen konnten.

Auf den Ergebnissen dieser Arbeit und vorliegender Untersuchungen basierend kann ein möglicher Algorithmus vorgeschlagen werden, um Risikopatienten zu identifizieren, indem man die Parameter peak  $VO_2$  und s1 miteinander kombiniert (siehe Abbildung 13).

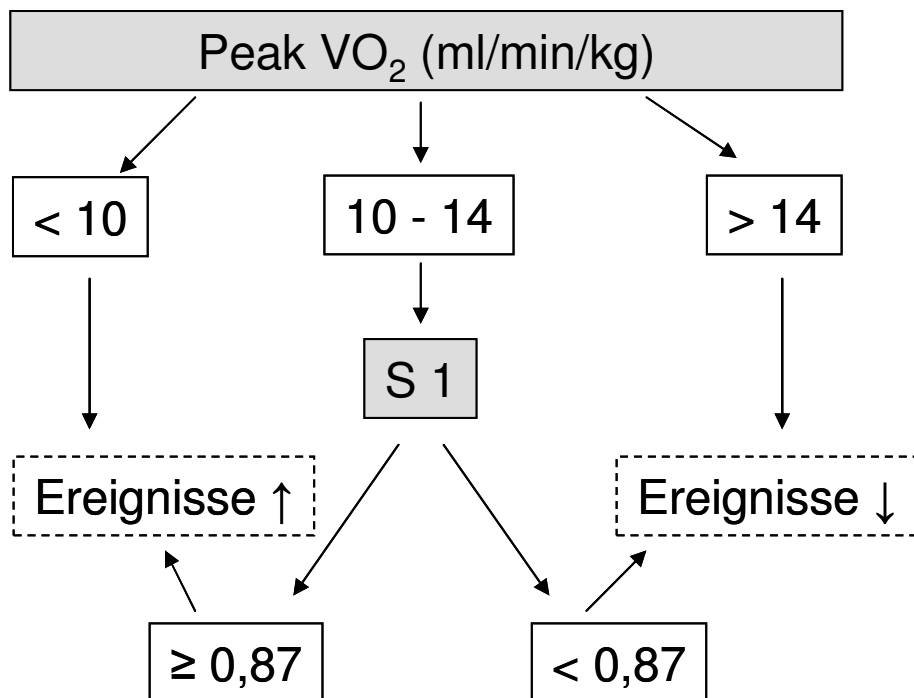


Abbildung 13

Algorithmus für die Identifikation von Risikopatienten  
Bei einem peak  $VO_2$  von  $>10 - \leq 14$  ml/min/kg liefert die Bestimmung von s1 genauere Aussagekraft.

### **4.3 Limitierungen der Arbeit**

Obwohl diese Arbeit eine prospektive Analyse von momentan klinisch stabilen Patienten mit Herzinsuffizienz nach Herzinfarkt ist, war die kardiale Funktion insgesamt nur leicht beeinträchtigt. Verglichen mit anderen Arbeiten, die spiroergometrische Parameter bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchte war in vorliegender Studie die Ejektionsfraktion am geringsten beeinträchtigt und lag bei  $41\pm 10\%$  (bei Davies et al.  $29\pm 15$ , Lavie et al.  $25\pm 14$ , Ingle et al.  $30\pm 8$ , Mancini et al.  $19\pm 7$ , Chua et al.  $28\pm 14$  Kleber et al. 27 und bei Gitt et al.  $29\pm 8$ ). Es ist jedoch hervorzuheben, dass die LV-Funktion in dieser Arbeit durch eine quantitative LV-Funktionsanalyse ermittelt wurde, und in anderen Arbeiten häufiger nur visuell abgeschätzt wurde.

Die Anzahl der Ereignisse während dem Follow-up ist eher gering. So erreichten nur 14 Patienten in 668 Tagen den Endpunkt. Als Endpunkt wurde nicht nur der Tod oder eine Transplantation wie in den anderen Arbeiten, sondern auch die Klinikeinweisung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz gewertet. Daher kann man auf diesen Daten und der Studienpopulation basierend noch keine endgültige Schwelle für s1 liefern. Eine weitere prospektive Bestätigung von s1 in einer größeren Kohorte von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wäre notwendig.

Es ist derzeit noch unklar, welche Faktoren die s1-Messung und -Werte beeinflussen bzw. verfälschen können: beispielsweise führt Fasten zur Verringerung von Glykogen, was das s1-Level bei gesunden Männern ändern kann [96], und somit auch die Ergebnisse der Studie verändern könnte. Es absolvierte aber keiner der Patienten eine Spiroergometrie nach einer Fastenperiode.

Abschließend wäre zu erwähnen, dass das Belastungsprotokoll, ein modifiziertes Bruce-Protokoll [116], teilweise nicht mit den Protokollen, die in den anderen Publikationen benutzt wurden, übereinstimmt. So wurde in der Arbeit von Kleber et al. ein modifiziertes Naughton-Protokoll, in der Arbeit von Gitt das von Buchfuhrer vorgeschlagene Protokoll und bei Chua et al. und Davies et al. auch das modifizierte Bruce-Protokoll benutzt. Daher müsste der Einfluss der unterschiedlichen Belastungsprotokolle auf den s1-Level erläutert

werden. Ob  $s_1$  auch in der Auswertung von anderen pathologischen Bedingungen, wie zum Beispiel bei diastolischer Dysfunktion, pulmonalem Hochdruck oder bei der Auswertung perioperativer Risiken eine Rolle spielt, bleibt ebenfalls unklar.

Zusammengefasst ist die aerobe  $VO_2/VCO_2$ -Steigung,  $s_1$ , ein wichtiger unabhängiger Prädiktor von Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Dysfunktion  $\geq 3$  Monate nach einem akuten Herzinfarkt.  $s_1$  scheint besonders bei den Patienten, die ihr peak  $VO_2$  unter Belastung entweder nicht erreichen können oder wollen in der Vorhersage eines klinischen Ereignisses wertvoll zu sein. Dieser Parameter könnte deshalb bei Patienten mit Herzinsuffizienz wichtige Informationen in der Belastungsuntersuchung liefern.

Tabelle 5 am Ende der Arbeit zeigt eine Übersicht der wichtigsten spiroergometrischen Studien, die die Signifikanz mit Rücksicht auf Ätiologie der Herzinsuffizienz und der pharmakologischen Therapie hervorheben.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Es ist ein wichtiges klinisches Ziel, Hochrisikopatienten unter den Patienten mit Herzinsuffizienz herauszufinden, da sie eine besonders intensive Therapie und engmaschige Kontrollen benötigen. Das Ziel dieser Arbeit war, bei Patienten mit Herzinsuffizienz infolge eines Myokardinfarktes Zuordnungen der klinischen Herzinsuffizienzmarker und Belastungsparameter hinsichtlich ihrer prognostischen Kraft zu definieren. Die Patienten erhielten alle eine optimale medikamentöse Behandlung mit sowohl Betablockern als auch ACE-Inhibitoren.

**Methoden:** Bei 103 Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt wurde eine Spiroergometrie durchgeführt. Die von der Spiroergometrie abgeleiteten Parameter beinhalteten den peak  $O_2$ ,  $VO_2$  an der anaeroben Schwelle, den peak  $O_2$ -Puls, die minimalen  $CO_2$ - und  $O_2$ -Äquivalente,  $VE/VCO_2$  und s1, ein submaximaler Parameter, der die initiale Steigung der  $VO_2/VCO_2$ -Kurve repräsentiert. s1 wurde bis dahin noch nie bei Patienten mit Herzinsuffizienz beschrieben.

**Ergebnisse:** Das mediane Follow-up betrug 668 Tage. Bei 14 Patienten trat der kombinierte Endpunkt des kardiovaskulären Todes oder der Einweisung in das Krankenhaus auf Grund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz auf. Patienten mit und ohne Ereignis unterschieden sich hinsichtlich ihres Alters, der NYHA-Klasse, der LVEF und der NT-proBNP Serumspiegel signifikant. Die Patienten mit Ereignis hatten signifikant niedrigere peak  $VO_2$ - und niedrigere s1-Werte. Der NT-proBNP-Serumspiegel, die NYHA-Klasse und die LVEF korrelierten signifikant mit peak  $VO_2$ , aber nicht mit s1. Nur NT-proBNP, peak  $VO_2$  und s1 waren jedoch statistisch unabhängige Prädiktoren von nachteiligen Ereignissen. Bei der multivariaten Analyse war s1 eine starke und unabhängige prognostische Variable mit insgesamt guter Sensitivität und Spezifität, vergleichbar mit dem NT-proBNP-Serumspiegel.

**Schlussfolgerung:** Zusätzlich zu peak  $VO_2$ , der eine entscheidende Rolle als spiroergometrischer Parameter auch bei Patienten unter Betablockertherapie spielt, ist der submaximale Parameter s1 ein wertvoller Prädiktor bei Patienten mit Herzinsuffizienz ischämischer Genese.

Da  $s_1$  unabhängig von der maximal erreichten Belastungskapazität ist, könnte es für die Evaluation von Herzinsuffizienzpatienten, die entweder nicht an ihre maximale Belastungsschwelle gehen können oder wollen, von Nutzen sein.

## Abstract

**Background:** Detecting heart failure patients at risk and the need for more intensive care is a relevant clinical problem. The goal was to define associations of clinical markers of heart failure and exercise parameters with respect to their prognostic power in a cohort of patients with heart failure due to previous myocardial infarction receiving optimized medical treatment with betablockers and ACE-inhibitors.

**Methods:** cardiopulmonary exercise testing (CPET) was performed in 103 well characterized patients with previous myocardial infarction. CPET-derived parameters included peak  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VO}_2$  at AT, peak oxygen pulse, minimal  $\text{CO}_2$  and  $\text{O}_2$  equivalents,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  as well as  $s_1$ , a submaximal parameter representing the initial slope of the  $\text{VO}_2/\text{VCO}_2$  curve that has not been described in heart failure patients so far.

**Results:** Median follow-up was 668 days. The combined endpoint of cardiovascular death and rehospitalization due to worsening heart failure occurred in 14 patients. Patients with and without events differed significantly with respect to their age, NYHA-class, LVEF and NT-proBNP serum levels. Patients with events had significantly lower peak  $\text{VO}_2$ - and higher  $s_1$ -values. NT-proBNP serum levels, NYHA-class and LVEF were significantly correlated with peak  $\text{VO}_2$ , but not with  $s_1$ . However, only NT-proBNP, peak  $\text{VO}_2$  and  $s_1$  were statistically independent predictors of adverse events. Using multivariate analysis,  $s_1$  was a strong and independent prognostic variable with good overall sensitivity and specificity, comparable to NTproBNP serum levels.

**Conclusion:** In addition to peak  $\text{VO}_2$ , which reflects a crucial CPET-parameter also in patients under betablockers, the submaximal parameter  $s_1$  is a powerful predictor in patients with ischemic heart failure. Since  $s_1$  is independent of the maximally achieved exercise capacity,  $s_1$  might be more accurate for the evaluation of heart failure patients not willing or not able to perform at an maximal exercise level.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Zipes, D.P.L., Peter; Bonow, Robert O., Braunwalds Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. 2004
2. Statistisches Bundesamt, Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2006.
3. Schunkert, H., Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz: neueste Daten zur Epidemiologie. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 04/2003.
4. Cowie, M.R., A. Mosterd, D.A. Wood, J.W. Deckers, et al., The epidemiology of heart failure. Eur Heart J, 1997. **18**(2): p. 208-25.
5. WHO, European health for all database, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark 2005.
6. Krumholz, H.M., Y.T. Chen, Y. Wang, V. Vaccarino, et al., Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. Am Heart J, 2000. **139**(1 Pt 1): p. 72-7.
7. Dickstein, K., A. Cohen-Solal, G. Filippatos, J.J. McMurray, 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 Heart J, 2008. **29**(19): p. 2388-442.
8. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet, 1993. **342**(8875): p. 821-8.
9. Pfeffer, M.A., E. Braunwald, L.A. Moye, L. Basta, et al., Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med, 1992. **327**(10): p. 669-77.
10. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors. N Engl J Med, 1992. **327**(10): p. 685-91.
11. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1429-35.

12. Kober, L., C. Torp-Pedersen, J.E. Carlsen, H. Bagger, et al., *A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med, 1995. 333(25): p. 1670-6.*
13. Jong, P., S. Yusuf, M.F. Rousseau, S.A. Ahn, et al., *Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet, 2003. 361(9372): p. 1843-8.*
14. Poole-Wilson, P.A., K. Swedberg, J.G. Cleland, A. Di Lenarda, et al., *Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet, 2003. 362(9377): p. 7-13.*
15. *A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med, 2001. 344(22): p. 1659-67.*
16. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet, 1999. 353(9146): p. 9-13.*
17. Dargie, H.J., *Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet, 2001. 357(9266): p. 1385-90.*
18. Packer, M., M.B. Fowler, E.B. Roecker, A.J. Coats, et al., *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation, 2002. 106(17): p. 2194-9.*
19. *Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet, 1997. 349(9049): p. 375-80.*
20. Pitt, B., G. Williams, W. Remme, F. Martinez, et al., *The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther, 2001. 15(1): p. 79-87.*
21. Pitt, B., F. Zannad, W.J. Remme, R. Cody, et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, 1999. 341(10): p. 709-17.*
22. Bayliss, J., M. Norell, R. Canepa-Anson, G. Sutton, et al., *Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. Br Heart J, 1987. 57(1): p. 17-22.*
23. Faris, R., M. Flather, H. Purcell, M. Henein, et al., *Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol, 2002. 82(2): p. 149-58.*

24. Murray, M.D., M.M. Deer, J.A. Ferguson, P.R. Dexter, et al., Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*, 2001. **111**(7): p. 513-20.
25. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*, 1997. **336**(8): p. 525-33.
26. Hood, W.B., Jr., A.L. Dans, G.H. Guyatt, R. Jaeschke, et al., Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): p. CD002901.
27. Ahmed, A., B. Pitt, S.H. Rahimtoola, F. Waagstein, et al., Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol*, 2007.
28. Rich, M.W., F. McSherry, W.O. Williford, and S. Yusuf, Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(3): p. 806-13.
29. Packer, M., M. Gheorghiade, J.B. Young, P.J. Costantini, et al., Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*, 1993. **329**(1): p. 1-7.
30. Connolly, S., J. Pogue, R. Hart, M. Pfeffer, et al., Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. **367**(9526): p. 1903-12.
31. Cleland, J.G., I. Findlay, S. Jafri, G. Sutton, et al., The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*, 2004. **148**(1): p. 157-64.
32. Healey, J.S., R.G. Hart, J. Pogue, M.A. Pfeffer, et al., Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke*, 2008. **39**(5): p. 1482-6.
33. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
34. Dries, D.L., M.J. Domanski, M.A. Waclawiw, and B.J. Gersh, Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1997. **79**(7): p. 909-13.
35. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.

36. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med, 1998. 339(19): p. 1349-57.*
37. *Wassmann, S., A. Faul, B. Hennen, B. Scheller, et al., Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. Circ Res, 2003. 93(9): p. e98-103.*
38. *Tavazzi, L., A.P. Maggioni, R. Marchioli, S. Barlera, et al., Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2008. 372(9645): p. 1231-9.*
39. *Kjekshus, J., E. Apetrei, V. Barrios, M. Bohm, et al., Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med, 2007. 357(22): p. 2248-61.*
40. *Nohria, A., S.W. Tsang, J.C. Fang, E.F. Lewis, et al., Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(10): p. 1797-804.*
41. *Rostagno, C., G. Galanti, M. Comeglio, V. Boddi, et al., Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail, 2000. 2(3): p. 273-80.*
42. *van den Broek, S.A., D.J. van Veldhuisen, P.A. de Graeff, M.L. Landsman, et al., Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1992. 70(3): p. 359-63.*
43. *Owan, T.E., D.O. Hodge, R.M. Herges, S.J. Jacobsen, et al., Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med, 2006. 355(3): p. 251-9.*
44. *Ahmed, A., 1 year mortality after first hospital admission for heart failure was similar in patients with preserved or reduced ejection fraction. Evid Based Med, 2006. 11(6): p. 185.*
45. *Tsutsui, H., M. Tsuchihashi, and A. Takeshita, Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. Am J Cardiol, 2001. 88(5): p. 530-3.*
46. *Shahar, E., S. Lee, J. Kim, S. Duval, et al., Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality. J Card Fail, 2004. 10(5): p. 374-9.*
47. *Varadarajan, P. and R.G. Pai, Prognosis of congestive heart failure in patients with normal versus reduced ejection fractions: results from a cohort of 2,258 hospitalized patients. J Card Fail, 2003. 9(2): p. 107-12.*

48. Varela-Roman, A., J.R. Gonzalez-Juanatey, P. Basante, R. Trillo, et al., *Clinical characteristics and prognosis of hospitalised inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction*. *Heart*, 2002. **88**(3): p. 249-54.
49. Bhatia, R.S., J.V. Tu, D.S. Lee, P.C. Austin, et al., *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(3): p. 260-9.
50. Pernenkil, R., J.M. Vinson, A.S. Shah, V. Beckham, et al., *Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction*. *Am J Cardiol*, 1997. **79**(2): p. 216-9.
51. Moss, A.J., W. Zareba, W.J. Hall, H. Klein, et al., *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(12): p. 877-83.
52. Hohnloser, S.H., K.H. Kuck, P. Dorian, R.S. Roberts, et al., *Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(24): p. 2481-8.
53. Teerlink, J.R., M. Jalaluddin, S. Anderson, M.L. Kukin, et al., *Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death*. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation*, 2000. **101**(1): p. 40-6.
54. Bardy, G.H., K.L. Lee, D.B. Mark, J.E. Poole, et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(3): p. 225-37.
55. Levy, W.C., D. Mozaffarian, D.T. Linker, S.C. Sutradhar, et al., *The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure*. *Circulation*, 2006. **113**(11): p. 1424-33.
56. Gardner, R.S., F. Ozalp, A.J. Murday, S.D. Robb, et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(19): p. 1735-43.
57. Hartmann, F., M. Packer, A.J. Coats, M.B. Fowler, et al., *Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial*. *Circulation*, 2004. **110**(13): p. 1780-6.
58. Kubler, P., E.A. Jankowska, J. Majda, K. Reczuch, et al., *Lack of decrease in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies acute heart failure patients with very poor outcome*. *Int J Cardiol*, 2007.

59. Shah, K.B., M.M. Nolan, K. Rao, D.J. Wang, et al., *The characteristics and prognostic importance of NT-ProBNP concentrations in critically ill patients. Am J Med*, 2007. **120**(12): p. 1071-7.
60. Bettencourt, P., A. Azevedo, J. Pimenta, F. Frioies, et al., *N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation*, 2004. **110**(15): p. 2168-74.
61. Gardner, R.S., K.S. Chong, J.J. Morton, and T.A. McDonagh, *A change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide is predictive of outcome in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Fail*, 2007. **9**(3): p. 266-71.
62. Rothenburger, M., T. Wichter, C. Schmid, J. Stypmann, et al., *Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. J Heart Lung Transplant*, 2004. **23**(10): p. 1189-97.
63. Chen, A.A., M.J. Wood, D.G. Krauser, A.L. Baggish, et al., *NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. Eur Heart J*, 2006. **27**(7): p. 839-45.
64. Januzzi, J.L., Jr., C.A. Camargo, S. Anwaruddin, A.L. Baggish, et al., *The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol*, 2005. **95**(8): p. 948-54.
65. Palange, P., S. Carlone, S. Forte, P. Galassetti, et al., *Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of patients with ventilatory vs circulatory causes of reduced exercise tolerance. Chest*, 1994. **105**(4): p. 1122-6.
66. Kroidl, R.F.S., Stefan; Lehnigk, Burghart, Kursbuch Spiroergometrie. THIEME. 2006.
67. Bruce, R.A., *Methods of exercise testing. Step test, bicycle, treadmill, isometrics. Am J Cardiol*, 1974. **33**(6): p. 715-20.
68. Hollmann, W. and J.P. Prinz, *[The history and clinical importance of cardiopulmonary assessment of working fitness with special reference to spiroergometry]. Z Kardiol*, 1994. **83**(4): p. 247-57.
69. Wasserman, K., *Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. Chest*, 1997. **112**(4): p. 1091-101.
70. Milani, R.V., C.J. Lavie, and M.R. Mehra, *Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? Circulation*, 2004. **110**(4): p. e27-31.
71. Oren, A., D.Y. Sue, J.E. Hansen, D.J. Torrance, et al., *The role of exercise testing in impairment evaluation. Am Rev Respir Dis*, 1987. **135**(1): p. 230-5.

72. Mancini, D.M., H. Eisen, W. Kussmaul, R. Mull, et al., Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 1991. **83**(3): p. 778-86.
73. Chua, T.P., P. Ponikowski, D. Harrington, S.D. Anker, et al., Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(7): p. 1585-90.
74. Kleber, F.X., G. Vietzke, K.D. Wernecke, U. Bauer, et al., Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*, 2000. **101**(24): p. 2803-9.
75. Gitt, A.K., K. Wasserman, C. Kilkowski, T. Kleemann, et al., Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3079-84.
76. Oga, T., K. Nishimura, M. Tsukino, S. Sato, et al., Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(4): p. 544-9.
77. Martinez, F.J., G. Foster, J.L. Curtis, G. Criner, et al., Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(12): p. 1326-34.
78. Older, P., R. Smith, A. Hall, and C. French, Preoperative cardiopulmonary risk assessment by cardiopulmonary exercise testing. *Crit Care Resusc*, 2000. **2**(3): p. 198-208.
79. Smith, T.P., G.T. Kinasewitz, W.Y. Tucker, W.P. Spillers, et al., Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis*, 1984. **129**(5): p. 730-4.
80. Koike, A., H. Itoh, M. Doi, K. Taniguchi, et al., Effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in cardiac patients--relationship between oxygen uptake responses and hemodynamic effects. *Jpn Circ J*, 1990. **54**(12): p. 1535-45.
81. Cohn, J.N., G.R. Johnson, R. Shabetaj, H. Loeb, et al., Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 1993. **87**(6 Suppl): p. VI5-16.
82. Arena, R., J. Myers, S.S. Aslam, E.B. Varughese, et al., Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*, 2004. **147**(2): p. 354-60.
83. Lavie, C.J., R.V. Milani, and M.R. Mehra, Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2004. **93**(5): p. 588-93.

84. Arena, R., J. Myers, J. Abella, and M.A. Peberdy, Influence of heart failure etiology on the prognostic value of peak oxygen consumption and minute ventilation/carbon dioxide production slope. *Chest*, 2005. **128**(4): p. 2812-7.
85. Arena, R., M. Guazzi, J. Myers, and M. Ann Peberdy, Prognostic characteristics of cardiopulmonary exercise testing in heart failure: comparing American and European models. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005. **12**(6): p. 562-7.
86. Shakar, S.F., B.D. Lowes, J. Lindenfeld, R. Zolty, et al., Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with beta-blockers. *J Card Fail*, 2004. **10**(1): p. 15-20.
87. Myers, J., L. Gullestad, R. Vagelos, D. Do, et al., Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J*, 2000. **139**(1 Pt 1): p. 78-84.
88. O'Neill, J.O., J.B. Young, C.E. Pothier, and M.S. Lauer, Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*, 2005. **111**(18): p. 2313-8.
89. Zugck, C., A. Haunstetter, C. Kruger, R. Kell, et al., Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(10): p. 1615-22.
90. Rühle, K.-H., *Praxisleitfaden der Spiroergometrie*. Kohlhammer, 2001: p. 56-57.
91. Wasserman, K., *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Lippincott Williams & Wilkins, US, März 1999.
92. Wonisch, M., Hofmann, P., Pokan, R., kraxner, W., Hödl, R., Maier, R., *Spiroergometrie in der Kardiologie- Grundlagen der Physiologie und Terminologie*. *J Kardiol*, 2003. **10** ((9)): p. 383-390.
93. Stelken, A.M., L.T. Younis, S.H. Jennison, D.D. Miller, et al., Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **27**(2): p. 345-52.
94. Wasserman, K., *The Dickinson W. Richards lecture. New concepts in assessing cardiovascular function*. *Circulation*, 1988. **78**(4): p. 1060-71.
95. Beaver, W.L., K. Wasserman, and B.J. Whipp, A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*, 1986. **60**(6): p. 2020-7.
96. Cooper, C.B., W.L. Beaver, D.M. Cooper, and K. Wasserman, Factors affecting the components of the alveolar CO<sub>2</sub> output-O<sub>2</sub> uptake relationship during incremental exercise in man. *Exp Physiol*, 1992. **77**(1): p. 51-64.



97. Dodge, H.T., H. Sandler, D.W. Ballew, and J.D. Lord, Jr., *The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man.* *Am Heart J*, 1960. **60**: p. 762-76.
98. Stevenson, L.W., *Selection and management of candidates for heart transplantation.* *Curr Opin Cardiol*, 1996. **11**(2): p. 166-73.
99. Davies, L.C., R. Wensel, P. Georgiadou, M. Cicoira, et al., *Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope.* *Eur Heart J*, 2006. **27**(6): p. 684-90.
100. Mudge, G.H., S. Goldstein, L.J. Addonizio, A. Caplan, et al., *24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization.* *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(1): p. 21-31.
101. Buller, N.P. and P.A. Poole-Wilson, *Extrapolated maximal oxygen consumption: a new method for the objective analysis of respiratory gas exchange during exercise.* *Br Heart J*, 1988. **59**(2): p. 212-7.
102. Yasaka, Y., H. Yamabe, and M. Yokoyama, *Dependence of peak oxygen uptake on oxygen transport capacity in chronic heart failure: comparison of graded protocol and fixed protocol.* *Int J Cardiol*, 1997. **59**(2): p. 149-56.
103. Ramos-Barbon, D., D. Fitchett, W.J. Gibbons, D.A. Latter, et al., *Maximal exercise testing for the selection of heart transplantation candidates: limitation of peak oxygen consumption.* *Chest*, 1999. **115**(2): p. 410-7.
104. Koike, A., H. Itoh, M. Kato, H. Sawada, et al., *Prognostic power of ventilatory responses during submaximal exercise in patients with chronic heart disease.* *Chest*, 2002. **121**(5): p. 1581-8.
105. Robbins, M., G. Francis, F.J. Pashkow, C.E. Snader, et al., *Ventilatory and heart rate responses to exercise : better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption.* *Circulation*, 1999. **100**(24): p. 2411-7.
106. Ponikowski, P., D.P. Francis, M.F. Piepoli, L.C. Davies, et al., *Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis.* *Circulation*, 2001. **103**(7): p. 967-72.
107. Chomsky, D.B., C.C. Lang, G.H. Rayos, Y. Shyr, et al., *Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates.* *Circulation*, 1996. **94**(12): p. 3176-83.
108. Ingle, L., K. Goode, S. Carroll, R. Sloan, et al., *Prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure.* *Int J Cardiol*, 2007. **118**(3): p. 350-5.

109. Chase, P., R. Arena, J. Myers, J. Abella, 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): p. 348-52.
110. Maeder, M.T., T. Wolber, P. Ammann, J. Myers, et al., *Cardiopulmonary exercise testing in mild heart failure: impact of the mode of exercise on established prognostic predictors.* *Cardiology*, 2008. **110**(2): p. 135-41.
111. Francis, D.P., W. Shamim, L.C. Davies, M.F. Piepoli, et al., *Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>.* *Eur Heart J*, 2000. **21**(2): p. 154-61.
112. Davies, L.C., D.P. Francis, M. Piepoli, A.C. Scott, et al., *Chronic heart failure in the elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification.* *Heart*, 2000. **83**(2): p. 147-51.
113. Hjalmarson, A., S. Goldstein, B. Fagerberg, H. Wedel, et al., *Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF).* *MERIT-HF Study Group. Jama*, 2000. **283**(10): p. 1295-302.
114. Sheppard, R.J., N. Racine, A. Roof, A. Ducharme, et al., *Heart rate recovery--a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy.* *Can J Cardiol*, 2007. **23**(14): p. 1135-8.
115. Arena, R., J. Myers, J. Abella, M.A. Peberdy, et al., *The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: Influence of beta-blockade.* *Int J Cardiol*, 2008.
116. Bruce, R.A., J.R. Blackmon, J.W. Jones, and G. Strait, *Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients.* 1963. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2004. **9**(3): p. 291-303.

Tabelle 5 Studienübersicht

	Parameter	Letztes Jahr des Einschlusses	Alter	EF (%)	Ätiologie der HI (% IHD)	NYHA I/II (%)	NYHA III/IV (%)	β Blocker (%)	ACE-I / ARBs (%)	Aldosteron-Inh.	Endpunkt	% erreichten Endpunkt pro Jahr	Peak VO <sub>2</sub> [ml/min/kg]	VAT [ml/min/kg]	VE/VO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> -Puls
Davies LC European Heart J 2005	OUES	1996	59±12	29±15	58	50	38	31	67		Mortalität	6	14,7	10, 2	36,5	
Lavie CJ Am J Cardiol 2004	peak O <sub>2</sub> - Puls	1998	54±13	25±14	42	52	46	31	95		CV Tod / Tx	5	14,0 (19,0)	13,0 (16,0)		10 (14)
Ingle L: a) no LV dysf Int. J. Cardiology 2006	peak VO <sub>2</sub> , VE/VC <sub>2</sub> - Steigung		62±13	50±7	37			18	24		Mortalität	3.5	27,4		35	
Ingle L: b) LV Dysf	peak VO <sub>2</sub> , VE/VC <sub>2</sub> - Steigung		68±12	30±8	42			78	82				19,4		29	
Mancini DM Circulation 1991	peak VO <sub>2</sub>	1989	50±11	19±7	46	13	87				Tod/ Tx	47	14,7			
Chua TP JACC 1997	VE/VC <sub>2</sub> - Steigung		60±12	28±14							Tod	31% nach 2 Jahren	18,5		34±10	
Kleber FX Circulation 2000	VE/VC <sub>2</sub> - Steigung		52±10	27	49	37	63		89		Tod/Tx	26% tot nach einem Jahr	15,2	10,7±3,2	39±16	
Gitt AK Circulation 2002	VO <sub>2</sub> an der AT	1998	63±11	29±8	51	mittl. NYHA 2,1		43	95		Tod	9% nach 6 Mon. 21% nach 644 Tagen	15,8	11,3±3,5	34,7±8,9	10,5±3,2

## **7 Anhang**

### **7.1 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. I. Spyridopoulos danke ich für die hochqualifizierte, unermüdliche und geduldige Betreuung der Arbeit. Besonders geschätzt habe ich während des Studiums in Frankfurt, dass es jederzeit möglich war durch persönlichen Kontakt Hilfe zu bekommen.

Herrn Dr. med. J. Honold danke ich für die ausgezeichnete Beratung, für die exzellente Betreuung bei der schriftlichen Umsetzung der Arbeit und die Hilfsbereitschaft bei Problemlösungen aller Art.

Meinem Ehemann danke ich für seine Geduld und Unterstützung. Ohne ihn wäre ich bei den ein oder anderen Problemen mit dem PC hilflos gewesen.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung in der Betreuung der Kinder und für die ständigen Aufmunterungen diese Arbeit fertigzustellen.

## 7.2 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Lenka Winker, geb. Geiger

Geburtsdatum: 22.09.1976

Geburtsort: Ulm

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

### Schulbildung

1983 – 1987 Meinloh-Grundschule Ulm

1987 – 1996 Schubart-Gymnasium Ulm

1996 Abitur

### Studium

1996 – 1999 Musikstudium an der staatlichen Hochschule für Musik Freiburg im Breisgau, Studiengang künstlerische Ausbildung, Hauptfach Oboe

1999 – 2003 Studium an der Hochschule für Musik und darstellende Kunst Frankfurt/Main

11. Juli 2003 Hochschuldiplom Künstlerische Ausbildung Oboe

10/2002 Beginn des Studiums der Medizin an der Goethe-Universität Frankfurt/Main

09/2004 ärztliche Vorprüfung (Physikum)

8/2007- 9/2008 Studium der Medizin an der Universität Ulm (PJ)

4. November 2008 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Staatsexamen)

17. November 2008 Approbation

Ulm, Juni 2009

### **7.3 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Prädiktion der Prognose von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie anhand der Spiroergometrie“

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main, Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Kardiologie unter Leitung von Herrn PD Dr. med. I. Spyridopoulos

mit Unterstützung durch Dr. med. J. Honold

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Honold J, Geiger L, Assmus B, Fischer-Rasokat U, Schaechinger V, Zeiher AM, Spyridopoulos I.

„The initial slope of the VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>-curve (s<sub>1</sub>) in cardiopulmonary exercise testing is a strong and independent predictor of outcome in patients with previous myocardial infarction.“

Clinical Research in Cardiology, 2008 Dec;97(12):882-90.

Ulm, den 27.07.2009