

VU Research Portal

Cardiac function and pulmonary hemodynamics during exercise in COPD

Holverda, S.

2007

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Holverda, S. (2007). *Cardiac function and pulmonary hemodynamics during exercise in COPD*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

SAMENVATTING

Luchtwegobstructie is een van de belangrijkste kenmerken van de longziekte 'chronic obstructive pulmonary disease' (COPD). Patiënten met COPD hebben over het algemeen een beperkt inspanningsvermogen, wat voornamelijk wordt toegeschreven aan een afname in ventilatoire capaciteit en overmatige kortademigheid. Naast deze ventilatoire beperkingen zijn ook andere factoren van invloed op de inspanningstolerantie, zoals de perifere skeletspierfunctie en de hartfunctie.

Het functioneren van het hart kan belemmerd worden door de ontwikkeling van pulmonale hypertensie (PH), een te hoge bloeddruk in de longslagader. Deze drukstijging wordt veroorzaakt door een toename in de pulmonale vaatweerstand die op zijn beurt voortkomt uit verlies van en abnormale vernauwingen van de bloevaten in het longvaatbed. Met name tijdens inspanning kan de bloeddruk in de longslagader abnormaal snel stijgen. De rechter hartkamer, die het bloed door de longen pompt, wordt door deze drukstijging in zijn pompfunctie belemmerd. Dit zou van invloed kunnen zijn op de inspanningstolerantie bij patiënten met COPD. Met de komst van nieuwe technieken als MRI en medicatie gericht op het longvaatbed is het mogelijk onderzoek te doen naar de potentiële rol van het hart bij de inspanningsbeperking van COPD patiënten. Het doel van dit proefschrift is dan ook om de betekenis van de veranderingen in het longvaatbed op het functioneren van het hart en de inspanningstolerantie te beschrijven en de potentiële mogelijkheden van therapeutische interventie te onderzoeken bij patiënten met COPD.

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift biedt een overzicht van de huidige kennis van hartfunctie en pulmonale vaatbedschade in rust en tijdens inspanning bij COPD patiënten.

In **Hoofdstuk 2** worden de verandering in de structuur en functie van het hart beschreven bij 25 patiënten met COPD met een normaal of licht verlaagd zuurstofgehalte in het bloed. Al eerder werden veranderingen in de structuur en functie van de rechter hartkamer beschreven bij een ernstiger groep COPD patiënten met een te laag zuurstofgehalte in het bloed en een verhoogde bloeddruk in de longslagader. Doel van ons onderzoek was om middels MRI-metingen de veranderingen in structuur en functie van het hart in een vroeger stadium van COPD te beschrijven. Een opvallende bevinding was dat de rechter hartkamer van de onderzochte patiëntengroep al aanzienlijk aangepast was in vergelijking met de gezonde controlegroep. De belangrijkste verschillen tussen patiënten en gezonden bestonden uit een verdikking van de wand en een afname van het eind-diastolische volume van de rechter hartkamer. Hoewel het slagvolume in vergelijking met de gezonde proefpersonen verlaagd was, bleek de systolische functie van zowel de linker als rechter hartkamer niet afwijkend.

Het effect van een ernstig verhoogde druk in de longslagader - ten gevolge van inspanning - op de prestatie van het hart wordt beschreven in **Hoofdstuk 3**. Aangezien de ernstige vorm van pulmonale hypertensie zeldzaam is bij COPD patiënten onderzochten wij een groep van tien patiënten met zogenaamde idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (iPAH): een ernstige en levensbedreigende vorm van pulmonale hypertensie. De gemiddelde bloeddruk in de longslagader bij deze groep was 51 ± 18 mmHg (normaal $\cong 12 - 18$ mmHg). Middels MRI-bepalingen zijn de effecten van submaximale inspanning op het slagvolume en de linker en rechter hartkamer bestudeerd. Naast deze 10 patiënten hebben nog eens 10 gezonde proefpersonen van dezelfde leeftijd een MRI van het hart ondergaan in rust en tijdens submaximale inspanning (40% van maximale belasting). Tijdens deze metingen werden volumes van de rechter en linker hartkamer en het slagvolume bepaald. Bij de gezonde proefpersonen namen slagvolume, hartfrequentie en cardiac output significant toe tijdens inspanning. De eind-diastolische volumes van zowel rechter als linker kamer bleven onveranderd. Het slagvolume was laag bij de patiënten met iPAH en bleef onveranderd tijdens inspanning (61 ± 27 en 60 ± 31 ml, niet significant verschillend, voor respectievelijk rust en inspanning). Het eind-diastolisch volume van de linker kamer nam significant af tijdens inspanning (88 ± 24 and 76 ± 29 ml, $p < 0.05$). Er zijn twee mogelijke verklaringen voor deze afname in linker kamer eind-diastolisch volume. Ten eerste zijn de rechter en linker ventrikel omsloten door een relatief onuitrekbaar pericard (hartzakje) en gescheiden door een wand, het interventriculaire septum. Zodoende zullen veranderingen in rechter kamer volume direct het linker kamer volume beïnvloeden. Veranderingen in rechter ventrikel eind-diastolisch volume en septumkromming ten gevolge van inspanning kunnen op deze manier de linker ventrikelvulling belemmeren. Ten tweede kan een beperkte rechter ventrikel functie tijdens inspanning leiden tot inadequate vulling van het linker ventrikel. Concluderend kan gesteld worden dat een door inspanning geïnduceerde stijging van de druk in de longslagader leidt tot een afname in rechter ventrikel functie en een ondervulling van het linker ventrikel, die beide resulteren in een falend slagvolume respons.

De mate van PH in COPD patiënten – mits aanwezig - is mild tot matig, maar deze kan excessief stijgen tijdens inspanning. **Hoofdstuk 4** bespreekt de resultaten van een studie naar de respons van het hart op inspanning bij COPD patiënten met en zonder PH. Tevens is bepaald of veranderingen in hartfunctie gerelateerd zijn aan veranderingen in de druk van de longslagader, gemeten op een zelfde inspanningsniveau (40% van maximale belasting). Bij 16 COPD patiënten werd een rechter hartcatheterisatie uitgevoerd en werd de druk in de longslagader bepaald in rust en tijdens submaximale inspanning. Van alle patiënten werd bovendien een MRI-bepaling van het hart in rust en tijdens inspanning gemaakt. Deze MRI-metingen werden ook uitgevoerd bij 8 gezonde proefpersonen van dezelfde leeftijd. Alle COPD-patiënten lieten een significante toename zien in de

gemiddelde druk in de longslagader tijdens inspanning (21 ± 8 mmHg in rust en 33 ± 11 mmHg bij inspanning, $p < 0.01$); de pulmonale vaatweerstand bleef onveranderd. In vergelijking met gezonden vertoonden de COPD-patiënten een kleiner slagvolume in rust en tijdens inspanning. Bij de gezonden werd het slagvolume tijdens inspanning vergroot door zowel een afname in rechter ventrikel eind-systolisch volume als een toename in rechter ventrikel eind-diastolisch volume (preload). De kleine slagvolumetoename tijdens inspanning van de patiëntengroep was slechts afhankelijk van een toename in rechter ventrikel eind-diastolisch volume. Daarnaast bleek de druk in de longslagader in rust gerelateerd te zijn aan het slagvolume bij inspanning. We concluderen dat slagvolumetoename tijdens inspanning beperkt is bij patiënten met COPD en dat deze toename het resultaat is van het vergroten van het eind-diastolisch volume van de rechter kamer en niet van een afgenomen eind-systolisch volume.

Sildenafil is een erkend medicijn voor de behandeling van PH, dat specifiek in de longen vaatverwijding geeft. In de studie van **Hoofdstuk 5** is bepaald of een eenmalige dosis sildenafil de door inspanning geïnduceerde toename in druk in de longslagader kan beperken en daarmee de slagvolumetoename en de inspanningscapaciteit kan verbeteren. 17 COPD patiënten (GOLD stadium III-IV) ondergingen rechter hartcatheterisatie, waarbij pulmonaaldrukken (Ppa) werden bepaald in rust en tijdens submaximale inspanning. Bepalingen tijdens rust en inspanning werden 60 minuten na orale inname van 50 mg sildenafil herhaald. Binnen een week na de catheterisatie werden, in willekeurige volgorde en op verschillende dagen, twee maximale inspanningstests uitgevoerd; de ene één uur na placebo en de andere één uur na sildenafil. Vier COPD patiënten hadden PH in rust ($mPpa > 25$ mmHg) en 6 patiënten ontwikkelden PH tijdens submaximale inspanning ($mPpa > 30$ mmHg). De gemiddelde Ppa in rust was onveranderd na sildenafil, maar ongeacht de Ppa in rust was bij alle COPD-patiënten de gemiddelde Ppa tijdens inspanning minder hoog na sildenafil dan tijdens inspanning zonder sildenafil. De verlaagde Ppa tijdens inspanning resulteerde niet in een vergroot slagvolume en hartminuutvolume. Ook de maximale inspanningscapaciteit en de verschillende inspanningskarakteristieken bleven ongewijzigd na sildenafil. Of chronische behandeling met sildenafil effect heeft op de slagvolumerespons tijdens inspanning is onbekend. Aangezien deze populatie COPD patiënten relatief lage drukken in de longslagader lieten zien, blijft de vraag of patiënten met ernstiger PH meer baat zouden kunnen hebben bij vaatverwijdende therapie.

Bij patiënten met COPD kan met name tijdens inspanning de druk in de longslagader abnormaal toenemen. Om deze reden zouden de resultaten van cardio-pulmonale inspanningstests behulpzaam kunnen zijn bij vroege herkenning van PH bij COPD-patiënten. In **Hoofdstuk 6** wordt onderzocht of de aanwezigheid van PH ($mPpa \geq 25$ mm Hg) bij COPD gerelateerd is aan karakteristieke cardio-pulmonale bevindingen van een maximale-inspanningstest. Data van maximale-inspanningstests van 25 patiënten met COPD werden retrospectief geanalyseerd.

Verschillen in gaswisseling en polsoximetrie werden bepaald tussen COPD-patiënten met PH (COPD-PH, n = 10) en tussen COPD-patiënten zonder PH (COPD-nonPH, n = 15). De maximale belasting van COPD-PH patiënten was lager dan die van patiënten zonder PH. Dit verschil was echter niet significant. Het enige verschil in gaswisseling tussen beide groepen werd gevonden in de ventilatoire efficiëntie. COPD-PH patiënten lieten een minder efficiënte ventilatie tijdens inspanning zien, weergegeven door een verhoogd ventilatoir equivalent voor CO₂ en een toegenomen helling op de curve van de ventilatie versus de CO₂ output. De arteriële zuurstofsaturatie, gemeten met polsoximetrie, was zowel in rust als bij maximale inspanning verlaagd bij de COPD-PH groep. Een hoge druk in de longslagader in rust was gerelateerd aan een lage arteriële zuurstof saturatie (in rust en tijdens inspanning) en aan een verminderde ventilatoire efficiëntie. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat de aanwezigheid van PH bij COPD patiënten geassocieerd is met een verminderde ventilatoire efficiëntie. Daarnaast bleek bij dit cohort van COPD patiënten een lage arteriële zuurstofsaturatie en een verdere afname tijdens inspanning ook de aanwezigheid van PH bij COPD te suggereren. De gaswisselingskarakteristieken verkregen tijdens de cardiopulmonale inspanningstest lieten een grote overlap tussen beide groepen zien. Voor detectie van PH bij COPD-patiënten lijken gaswisselingsbepalingen tijdens inspanning geen toegevoegde waarde te hebben ten opzichte van polsoximetrie tijdens inspanning.

Conclusie

Een van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift is dat patiënten met COPD tijdens inspanning een beperkte slagvolumerespons hebben. Dit kan worden toegeschreven aan het onvermogen van de rechter kamer om de contractiliteit tijdens inspanning te laten toenemen, wat mede wordt veroorzaakt door een toename van de pulmonale vaatweerstand tijdens inspanning. Deze bevindingen bevestigen eerdere studies die aantoonde dat cardiovasculaire beperkingen een rol spelen bij een verminderde zuurstofvoorziening en dus bij inspanningslimitatie. Echter, een acute daling van de druk in de longslagader tijdens inspanning na vaatverwijdende medicatie, leidt niet tot een vergroting van slagvolume of maximale inspanningscapaciteit.. Toekomstig onderzoek zou verder gericht kunnen zijn op het vergaren van nieuwe inzichten in enerzijds de oorzaak van pulmonale vaatschade, en anderzijds de mechanismen van rechter ventrikel falen bij patiënten met COPD.