



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Fitness in chronic heart failure : effects of exercise training and of biventricular pacing

Gademan, M.

Citation

Gademan, M. (2009, June 17). *Fitness in chronic heart failure : effects of exercise training and of biventricular pacing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13847>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13847>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 9

**SUMMARY,
CONCLUSIONS AND
FUTURE PERSPECTIVES**

**SAMENVATTING,
CONCLUSIES EN
TOEKOMSTPERSPECTIEF**

SUMMARY

Aim of the research described in this thesis was to investigate the effects of exercise training and of biventricular pacing on fitness-related variables in the setting of chronic heart failure (CHF). The studied variables were results of cardiopulmonary exercise testing analysis and baroreflex sensitivity (BRS). Also, we addressed the underlying mechanisms.

In *Chapter 2* we reviewed the effects of exercise training on neurohumoral excitation and autonomic derangement at rest. We concluded that exercise training increases BRS and heart rate variability (HRV) and reduces sympathetic outflow, plasma levels of catecholamines, angiotensin II, vasopressin and brain natriuretic peptides at rest. Data on the effect of exercise training on endothelin and aldosterone levels at rest were not conclusive.

In *Chapter 3* we addressed, in a modeling study, a number of issues that are relevant for the interpretation of BRS. By means of computer simulations we investigated the link between the well known phenomenon of blood pressure resonance (the Mayer waves) on one hand, and blood pressure buffering (the essential function of the baroreflex) on the other hand. Simulations were done with various randomly chosen combinations of feedback gains in the parasympathetic and sympathetic baroreflex arms to the heart and to the peripheral vasculature. Output variables were: blood pressure resonance amplitude, blood pressure buffering capacity, and BRS. We found that high blood pressure resonance amplitude was associated with better blood pressure buffering capacity. BRS is almost uniquely determined by the vagal baroreflex gain to the sinus node. In conclusion, blood pressure buffering and BRS are unrelated unless coupled gains in all baroreflex limbs are assumed.

As CHF patients have low exercise capacity and, hence, the assessment of efficient and effective rehabilitation programs is difficult,

insight in the currently unknown mechanism by which the training effect of exercise on BRS is mediated is of utmost importance. Therefore, in *Chapter 4*, we investigated if an increase in BRS could also be achieved by an alternative protocol. We compared, in stable untrained CHF patients, the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) with the effects of bicycle exercise training. By applying TENS in the form of periodic (2/s, marching pace) burst stimulation to the feet, we attempted to mimic an exercise-associated somatosensory ergoreceptor stimulation pattern. TENS and exercise training sessions were held during two successive days. BRS, measured noninvasively prior to the first intervention session (baseline) and one day after the second intervention session (training effect), increased significantly in the TENS group, but did not change in the exercise training group. Hence, we demonstrated that periodic somatosensory input alone, *i.e.*, without actual exercise, is sufficient and efficient in improving the arterial baroreflex in CHF patients. Two sessions of TENS were even more effective than two boots of exercise; this observation is likely due to the inability of CHF patients to exercise at a level at which there is sufficiently intense afferent somatosensory nerve traffic. This concept may therefore, constitute a basis for more effective exercise training regimens in the diseased/impaired, in whom training should focus more on the somatosensory component of exercise than on the intensity of exercise.

In addition to improve autonomic nervous system functioning, it is also important to improve exercise capacity, as the degree of exercise intolerance in CHF is paralleled by an increased mortality, and several studies suggest that increasing exercise capacity in CHF improves prognosis. In *Chapters 5* and *6* we investigated whether exercise training, besides peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope, also improved the oxygen uptake efficiency slope (OUES) and the oxygen uptake-work relationship ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$). In contrast to the maximal oxygen uptake, OUES

and $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ are independent of the maximally attained exercise intensity. In both studies we compared a non-exercising control group with an exercise training group; both groups consisted of CHF patients eligible for rehabilitation. OUES and $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ were measured during a symptom limited exercise test, which was performed at baseline and repeated after four weeks (in the control group) or after completion of a training program (in the exercise training group). We found that exercise training increased OUES. In 58% of our population $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ baseline values were normal. In patients with decreased $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$, exercise training improved $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$. However, as all exercise testing parameters reflect different aspects of the cardiopulmonary system during exercise, we think it is of importance to assess $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ in combination with other cardiopulmonary exercise training variables like $\dot{V}O_{2\text{peak}}$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope and OUES, as a measure of CHF severity, or as an evaluation tool for exercise training programs.

In *Chapter 7* and *Chapter 8* we studied the effect of biventricular pacing on the arterial baroreflex. Metabolic and mechanical stress in the failing heart activates the cardiac sympathetic afferent reflex (CSAR) even at rest. It has been demonstrated that in clinical responders muscle sympathetic nerve activity (MSNA) acutely increases after switching of the cardiac resynchronization therapy (CRT) device. Therefore it seems that CRT decreases MSNA. Mechanistically, this beneficial effect might be explained by acute deactivation of the CSAR. Since CSAR afferent firing decreases arterial BRS^{7,13}, CRT-induced CSAR deactivation is likely accompanied by a BRS increase. In *Chapter 7* we studied the acute effect of biventricular pacing on the arterial baroreflex. One day after implantation of a CRT device in CHF patients we measured BRS and HRV under two conditions: CRT device switched-on and switched-off (on/off order randomized). CRT acutely increased BRS and HRV. This favorable response of the autonomic nervous system may be caused by CRT induced CSAR deactivation.

In *Chapter 8* we hypothesized that the acute response in BRS after institution of CRT has predictive value for mid-term anatomical response (reverse remodeling). Echocardiography was performed prior to implantation (baseline) and 6 months after implantation (follow-up). CRT responders were defined as patients in whom left ventricular end systolic volume had decreased by $\geq 15\%$ at follow-up^{2,14}. In responders, but not in non-responders, CRT increased BRS and HRV at baseline. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis revealed that the percentual BRS increase had predictive value for the discrimination of responders and non-responders (area-under-the-curve 0.69; 95% confidence interval 0.51–0.87; maximal accuracy 0.70). Hence, we demonstrated that a CRT-induced acute BRS increase at baseline has predictive value for the echocardiographic response to CRT. This finding suggests that the autonomic nervous system is actively involved in CRT-related reverse remodeling.

CONCLUSIONS

- Exercise training increases baroreflex sensitivity and reduces sympathetic outflow, plasma levels of catecholamines, angiotensin II, aldosterone, vasopressin and atrial natriuretic peptides at rest
- Baroreflex mediated blood pressure buffering and baroreflex sensitivity are unrelated unless coupled gains in all baroreflex limbs are assumed
- Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients
- Exercise training in CHF patients increases the oxygen uptake efficiency slope
- In CHF patients with decreased $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ exercise training improves $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$
- Cardiac resynchronization therapy acutely increases baroreflex sensitivity
- An acute increase of baroreflex sensitivity upon institution of biventricular pacing has predictive value for the anatomical response to cardiac resynchronization therapy

FUTURE PERSPECTIVES

Exercise training

In daily practice, $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ is the most frequently used variable for the evaluation of exercise capacity of heart failure patients. However, the interpretation of $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ is difficult because it depends on the motivation of patient and test leader, and on the selected exercise testing protocol¹¹². Therefore, in CHF, exercise testing variables are to be preferred that can be obtained from submaximal exercise data. E.g., OUES, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope and $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ can easily be computed from respiratory gas exchange results obtained during the test, and have important prognostic value⁴⁵. Meaningful results can already be derived from the data generated during the lower 75% of the covered exercise intensity range^{6,8,9}. Also, in this thesis we showed that these exercise testing variables are sensitive enough to measure exercise training-induced changes. We are of the opinion that assessing all mentioned exercise testing variables together for each individual will make it possible to establish a more reliable representation of the patient's individual capabilities and drawbacks. Also, exercise testing variables have all important prognostic value^{5,10} and, combining these variables may constitute an important powerful prognostic tool. Hence, it would be a step forward if all mentioned exercise testing variables would routinely be computed before starting and after completion of a rehabilitation program as objective measurements of the achieved rehabilitation effect.

We demonstrated that exercise training improves OUES and $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$. In addition, in a literature study, we found that exercise training improves autonomic functioning in CHF. However, the prognostic value of these findings remain unknown. Therefore, follow-up studies are needed to demonstrate if improvements of these variables induced by exercise training are associated with improved prognosis. Also the association between the improvement in cardiopulmonary exercise

testing variables and autonomic functioning in CHF is not clear. This association is of utmost importance, as currently exercise training programs focus primarily on increasing exercise capacity and not on improving autonomic functioning. Furthermore, to develop efficient training programs in CHF, the mechanism by which exercise training normalizes autonomic derangement and neurohumoral activation needs further elucidation. As an increase in BRS improves prognosis, measurement of BRS at baseline and after completion the rehabilitation program would also provide an objective and meaningful rehabilitation effect.

In this thesis we found indications that somatosensory information is one of the mechanisms through which exercise training normalizes autonomic functioning. If true, we would also expect that such somatosensory information decreases neurohumoral activation. Currently, we are completing a randomized controlled trial (the ALLEGRO study) to confirm our findings. In the ALLEGRO study we compare the effects of exercise training and periodic somatosensory stimulation by TENS to a control group during an intervention period of two weeks. In addition to BRS, outcome measures are cardiopulmonary exercise testing variables, six minute walk test, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire and several blood parameters that reflect the amount of neurohumoral activation (norepinephrine, epinephrine, NT-proBNP, plasma renin activity and aldosterone). The ALLEGRO study has both practical and theoretical importance. If the hypothesis is true that periodic somatosensory stimulation decreases neurohumoral activation, patients with any form of exercise intolerance could gain benefit from light but rhythmic activity.

Biventricular pacing

In this thesis we provided suggestive evidence that the acute CRT-induced BRS response is caused by CSAR deactivation. If true, this would be an important finding as chronic CSAR firing is one of the causes of the perma-

nent sympathoexcitation in CHF. Moreover, it seems that CSAR, in addition to a generalized sympathoexcitatory effect, also has a preferential sympathoexcitatory effect on the heart itself¹¹. Excessive sympathoexcitation in the heart increases electrical instability, and high catecholamine concentrations may be toxic to cardiomyocytes³. As recording of CSAR afferent activity is currently not possible in humans in vivo, new animal studies are needed to determine whether the CRT-induced BRS increase is indeed caused by CSAR deactivation.

In this thesis we have shown that both exercise training and biventricular pacing increase fitness in CHF patients. The mechanisms causing this effect are still unknown, hence studies are needed to elucidate these mechanisms. Also, studies that address the potential prevention capabilities of exercise training and of biventricular pacing are needed, as once heart failure has developed the underlying process cannot be reversed. With regard to CRT, 'early' application is still a dilemma (high risk and costs), but for exercise training is this not the case as physical training is accepted as primary prevention of cardiovascular disease. The question is if exercise training in populations with a high risk of heart failure, for instance patients with a history of myocardial infarction, should be implemented in the therapeutic regimen, next to standard pharmacological therapy, to prevent or to delay the development of heart failure.

SAMENVATTING

Bij een hartfalenpatiënt in rust vertoont het bloed, paradoxalerwijs, een beeld van voortdurende excitatie van zowel het autonome zenuwstelsel als van de regelsystemen, die vocht en zout in het lichaam vasthouden en samentrekking van de bloedvaten veroorzaken. Dit wordt samengevat met de term 'neurohumorale activatie'. Deze regelsystemen komen bij gezonde personen slechts in actie om stressoren te kunnen weerstaan en de vochtbalans te handhaven. Permanente activatie van deze regelsystemen bij hartfalenpatiënten heeft op termijn zeer nadelige effecten op het hart. De huidige therapie is er bij hartfalenpatiënten voornamelijk op gericht om de invloed van de neurohumorale activatie medicamenteus te blokkeren, maar niet om de neurohumorale activatie weg te nemen.

De neurohumorale activatie bij hartfalenpatiënten gaat samen met een verslechtering van de arteriële baroreflex. De arteriële baroreflex dempt schommelingen in de bloeddruk en is derhalve een beschermende reflex. De baroreflex compenseert bijvoorbeeld voor bloeddrukverhoging bij een stressor door middel van een toename van de parasympathische outflow en afname van sympathische outflow naar het hart, samen met een afname van de sympathische outflow naar de bloedvaten in het hele lichaam. Hierdoor zullen de hartfrequentie, de contractiliteit van het hart en de perifere weerstand dalen en als gevolg hiervan zal de bloeddruk dalen. De sterkte van deze reflex wordt vaak uitgedrukt in de baroreflex sensitiviteit (BRS). De hoogte van de BRS heeft een sterke voorspellende waarde in hartfalenpatiënten.

Hartfalenpatiënten hebben tevens een verlaagde inspanningscapaciteit. Ook dit is een gevolg van de neurohumorale activatie. De bloedvaten zullen bijvoorbeeld door deze neurohumorale activatie samentrekken waardoor er minder zuurstof naar de werkende spieren vervoerd kan worden. De verlaagde inspanningscapaciteit beperkt hartfalenpa-

tiënten in hun dagelijkse activiteiten. De mate waarin de inspanningscapaciteit verlaagd is heeft voorspellende waarde voor de mortaliteit. Verschillende onderzoeken geven aan dat een verbetering van de inspanningscapaciteit de prognose van hartfalenpatiënten ook verbetert. Het is dus belangrijk om naast het terugdringen van de neurohumorale activatie en het verbeteren van de BRS ook de inspanningscapaciteit bij hartfalenpatiënten te verbeteren.

Het doel van dit proefschrift was om de effecten van lichamelijke inspanning en van biventriculair pacen op fitness gerelateerde variabelen in de setting van hartfalen te bestuderen. In dit proefschrift hebben we ons op twee verschillende aspecten van fitness gericht die voor hartfalenpatiënten relevant zijn: de fysieke fitness (inspanningscapaciteit) en de fitness van het autonome zenuwstelsel (de neurohumorale activatie en de BRS). Wanneer een hartfalenpatiënt een hoge autonome fitness heeft wil dit dus zeggen dat de BRS hoog is en er weinig neurohumorale excitatie in rust aanwezig is. Daarnaast hebben we ook de onderliggende effectmechanismen van de gunstige veranderingen die tweeweggebracht worden door lichamelijke inspanning en door biventriculair pacen aan de orde gesteld.

In hoofdstuk 2 beschrijven we, in een overzichtartikel, de effecten van lichamelijke inspanning op de neurohumorale excitatie en autonome ontregeling in rust. Wij concluderen dat fysieke training de BRS en de hartritmevariabiliteit (HRV) verbetert. Daarnaast vermindert fysieke training de sympathische outflow en de bloedplasma concentraties van catecholaminen, angiotensine II, vasopressine en BNP. Wij kunnen geen conclusies trekken over de effecten van lichamelijke inspanning op de endotheline en aldosteron concentraties in het bloedplasma.

In hoofdstuk 3 hebben we met behulp van computersimulaties bestudeerd wat de relatie is tussen 1) de BRS als index voor de baroreflex functie, 2) de mate waarin de baroreflex fluctu-

aties in de bloeddruk dempt, en 3) de mate waarin de baroreflex door resonantie juist fluctuaties in de bloeddruk opwekt. De baroreflex gaat veranderingen in de bloeddruk tegen, maar het duurt enige seconden voor (bijvoorbeeld) een bloeddrukstijging ook daadwerkelijk door de baroreflex is gedempt. Veel regelsystemen hebben een looptijd tussen afwijking en regeleffect, en het is een gegeven uit de cybernetica dat dit bij bepaalde frequenties van de verstoring juist resonantie kan veroorzaken, waardoor de oorspronkelijke verstoring versterkt wordt in plaats van verzwakt. De resonantiefrequentie van de baroreflex regelde bloeddruk bevindt zich in de buurt de 0.1 Hz, het bekende '10-seconden ritme' in de bloeddruk, ofwel de Mayer waves. Onze computersimulaties geven aan dat er een verband is tussen de grootte van de Mayer waves en de mate waarin een veel langzamere verandering in de bloeddruk door de baroreflex gedempt wordt. Daarnaast laten onze simulaties zien dat het mogelijk is om betrouwbaar de BRS te meten in het frequentiegebied van de bloeddrukresonantie. Ook geven onze simulaties aan dat een grote BRS geen aanleiding geeft tot veel resonantie in de bloeddruk. Eerder hangt een hoge waarde van de BRS samen met het hebben van veel HRV, die geassocieerd is met een sterke, parasympathisch bepaalde, via de vagus zenuw binnenkomende beïnvloeding van het hart. Deze bevinding suggereert dat een belangrijk deel van de gunstige prognose die met een hoge BRS samenhangt verklaard zou kunnen worden door een sterkere vagale feedback naar het hart op momenten van fysieke of mentale belasting.

Het is belangrijk om inzicht te verkrijgen in het achterliggende mechanisme van het fysieke trainingseffect op de baroreflex aangezien de lage inspanningscapaciteit van hartfalenpatiënten een belemmering is om intensieve revalidatie programma's aan te kunnen. In hoofdstuk 4 hebben we onderzocht of een verbetering in de BRS ook bereikt kon worden door middel van periodieke somatosensorische stimulatie. De gedachte hierachter is dat er nu eenmaal

voor de hersenstam een aanleiding moet zijn om de gain van de baroreflex bij te stellen. De vraag is dan hoe de hersenstam 'weet' dat er lichamelijke activiteit gaande is. Hoogstwaarschijnlijk komt deze informatie in de hersenstam door zenuwverkeer afkomstig uit de spieren waarmee arbeid verricht wordt. Omdat activiteiten, zoals lopen en fietsen, een ritme hebben, valt te verwachten dat de hersenstam periodieke somatosensorische informatie als zodanig herkent en overeenkomstig zal reageren. We hebben bij hartfalenpatiënten het effect van TENS (transcutane elektrische neurostimulatie) vergeleken met het effect van fietstraining. We hebben TENS in de vorm van periodieke stimulatie (2 bursts per seconde, loop ritme) op de voeten aangebracht. Op deze manier hebben we geprobeerd om het ergoreceptor zenuwverkeer dat gedurende inspanning bestaat na te bootsen. Zowel de TENS- als de fietstraining sessies werden op twee opeenvolgende dagen gehouden. De BRS, gemeten voor de eerste interventie sessie (uitgangssituatie) en een dag na de tweede interventie sessie (trainingseffect), verbeterde significant in de TENS groep, maar veranderde niet in de fietstraining groep. We hebben hiermee aangetoond dat periodieke somatosensorische input in staat is om de arteriële baroreflex in hartfalenpatiënten te verbeteren. TENS leek zelfs effectiever dan fietstraining, dit kan worden verklaard door het feit dat hartfalenpatiënten zich niet kunnen inspannen op het niveau waarbij afferent somatosensorisch zenuwverkeer met voldoende intensiteit ontstaat. In de vorm van TENS kon dat zenuwverkeer wel met voldoende intensiteit worden gerealiseerd (en verdragen). De gedachte dat periodieke somatosensorische informatie een belangrijke component in het verbeteren van de BRS is, kan een basis vormen voor meer effectieve trainingsvormen bij zieken/gehandicapten. In deze patiëntenpopulatie zal het accent van fysieke training meer moeten liggen op de somatosensorische component van inspanning dan op de inspanningsintensiteit, met andere woorden: de aandacht zou dan moeten verschuiven van de vraag hoe de belastbaarheid van de patiënt kan

worden opgevoerd naar de vraag hoe de patiënt het beste periodieke somatosensorische stimuli van voldoende intensiteit kan verkrijgen, of, anders geformuleerd, welke bewegingsvorm rijk is aan somatosensorische stimulatie, terwijl dit verhoudingsgewijs weinig inspanning kost.

Aangezien bij patiënten met hartfalen een verminderde inspanningstolerantie samengaat met een verhoogde mortaliteit is het, naast het verbeteren van de autonome fitness, ook van belang de inspanningscapaciteit te verbeteren. Verschillende onderzoeken geven namelijk aan dat het verbeteren van de inspanningscapaciteit, of afgeleiden hiervan, de prognose van hartfalenpatiënten verbetert. In *hoofdstuk 5* en *6* hebben we onderzocht of fysieke training naast de piek zuurstofopname ($\dot{V}O_{2\text{pick}}$) en de $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ helling, ook de 'oxygen uptake efficiency slope' (OUES) en de zuurstof opname-arbeid relatie ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$) verbetert. Bij hartfalenpatiënten was dit nog niet bekend. De nu meest gebruikte maat voor de inspanningscapaciteit bij hartfalenpatiënten is de $\dot{V}O_{2\text{pick}}$, deze is echter lastig te interpreteren, aangezien deze afhankelijk is van de motivatie van patiënt en testleider, en ook van het gekozen inspanningstest protocol. In tegenstelling tot de $\dot{V}O_{2\text{pick}}$ kunnen de OUES en de $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ uit submaximale inspanningsdata berekend worden en zijn dus onafhankelijk van de maximaal behaalde inspanningsintensiteit. Daardoor kunnen deze maten betrouwbaarder in hartfalenpatiënten gemeten worden.

In beide onderzoeken hebben we een niet-actieve controlegroep met een trainingsgroep vergeleken. Beide groepen bestonden uit stabiele hartfalenpatiënten die op het punt stonden om met een revalidatieprogramma te beginnen. De trainingssessies bestonden uit een duurtraining-gedeelte, waarin gefietst werd en een krachttraining-gedeelte, waarin lichte krachtoefeningen plaatsvonden. OUES en $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ werden gemeten door middel van een fietsergometrie-test. Deze werd uitgevoerd voor de aanvang van het revalidatieprogramma en herhaald na vier weken (in de controle-

groep) of na het afsluiten van het trainingsprogramma (in de fysieke trainingsgroep). Het trainingsprogramma verbeterde de OUES. De helft van onze onderzoekspopulatie had normale $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ waarden bij aanvang, het trainingsprogramma had bij deze patiënten begrijpelijkerwijs geen effect op de $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$. Bij patiënten met een verminderde $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ verbeterde de training deze waarde. Aangezien niet alle patiënten een verminderde $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ hebben, zou men zich kunnen afvragen of het wel zinvol is om deze variabele te bepalen. De $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ is echter gerelateerd aan de ernst van het hartfalen. Ook behelzen de verschillende inspanningscapaciteit variabelen verschillende aspecten van de bij inspanning betrokken systemen, zoals het hart, de longen, de bloedvaten en de skeletspieren. We zijn dan ook van mening dat het belangrijk is om de $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ in combinatie met andere cardiopulmonale inspanningscapaciteit variabelen zoals $\dot{V}O_{2\text{peak}}$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope en OUES te meten om de effectiviteit van trainingsprogramma's bij patiënten met hartfalen beter te kunnen beoordelen. Op deze wijze ontstaat er per patiënt een individueel beeld van de door training teweeggebrachte veranderingen.

In de *hoofdstukken 7* en *8* hebben we het effect van cardiale resynchronisatie therapie (CRT) op de arteriële baroreflex bestudeerd. In het falende hart wordt de cardiale sympathische afferente reflex (CSAR) permanent (dus ook in rust) door zowel metabole als mechanische stress geactiveerd. Hier uit volgt dat CSAR activatie een van de oorzaken van de permanente sympathische outflow in hartfalenpatiënten. Uit een eerder onderzoek is gebleken dat bij tijdelijk uitschakelen van het CRT-device (biventriculaire pacemaker) bij patiënten, die positief op deze behandeling reageerden (klinische responders), de 'muscle sympathetic nerve activity' direct toenam. Mechanistisch zou dit effect verklaard kunnen worden doordat CRT direct de CSAR beïnvloedt. CRT vermindert de mechanische stress in de hartwand waardoor de CSAR activiteit zou kunnen dalen. Het is bekend dat CSAR activatie de BRS verlaagt^{7,13}.

Derhalve zal een CRT geïnduceerde verminderde CSAR activiteit waarschijnlijk gepaard gaan met een verbetering in BRS.

In *hoofdstuk 7* hebben we het acute effect van CRT op de arteriële baroreflex bestudeerd. Een dag na de implantatie van een CRT-device werd bij hartfalenpatiënten de BRS en HRV in twee verschillende modaliteiten gemeten: CRT-device aan en CRT-device uit (de aan/uit volgorde was gerandomiseerd). BRS en HRV verbeterden acuut bij het aanzetten van de CRT. We hebben geen andere verklaring voor deze gunstige respons van het autonome zenuwstelsel dan dat deze wordt veroorzaakt door CRT-geïnduceerde CSAR deactivatie.

In *hoofdstuk 8* hebben we onderzocht of de acute verandering in BRS bij baseline, na het aanzetten van het CRT-device, voorspellende waarde had voor de anatomische respons ('reverse remodeling') op CRT na de zes maanden. Voorafgaande aan de implantatie en 6 maanden na de implantatie werd een echocardiogram gemaakt. Een vermindering van het linker ventrikel eind-systolisch volume van $\geq 15\%$ na 6 maanden CRT therapie werd beschouwd als een positieve anatomische respons^{2,14}. Bij anatomische responders was bij baseline de BRS groter met de biventriculaire pacemaker aan dan met de biventriculaire pacemaker uit. Dit was niet het geval bij patiënten waarbij CRT na 6 maanden geen anatomische respons was opgetreden. 'Receiver-operating curve' (ROC) analyse liet zien dat de door CRT veroorzaakte procentuele BRS verbetering bij baseline voorspellende waarde had voor de anatomische respons op CRT (oppervlakte onder de curve 0.69; 95% betrouwbaarheidsinterval 0.51-0.87; maximale nauwkeurigheid 0.70). We hebben dus aangetoond dat een door CRT geïnduceerde acute verbetering van de BRS bij baseline voorspellende waarde heeft voor de anatomische respons na 6 maanden CRT. Deze bevinding suggereert dat het autonome zenuwstelsel actief betrokken is bij de 'reverse remodeling' die als gevolg van CRT plaatsvindt.

CONCLUSIES

- Lichamelijke inspanning vergroot de baroreflex sensitiviteit en vermindert de sympathische excitatie en de bloedplasma concentraties van catecholaminen, angiotensine II, aldosteron, vasopressine en ANP in rust
- De bloeddruk buffering capaciteit en de BRS zijn alleen aan elkaar gerelateerd als aangenomen wordt dat de gains in alle efferente baroreflex armen gekoppeld zijn
- Periodieke somatosensorische stimulatie bij hartfalenpatiënten verbetert de arteriële baroreflex
- Lichamelijke inspanning verbetert de 'oxygen uptake efficiency slope' bij hartfalenpatiënten
- Bij hartfalenpatiënten met een verminderde $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ verbetert lichamelijke inspanning deze $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$
- Cardiale resynchronisatie therapie verbetert acuut de baroreflex sensitiviteit
- Een acute door biventriculaire pacing veroorzaakte verbetering in baroreflex sensitiviteit heeft voorspellende waarde voor de anatomische respons op cardiale resynchronisatie therapie

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Fysieke training

In de dagelijkse praktijk is de $\dot{V}O_{2\text{piek}}$ de meest gebruikte maat bij de evaluatie van de inspanningscapaciteit van hartfalenpatiënten. Echter, de behaalde $\dot{V}O_{2\text{piek}}$ is lastig te interpreteren, omdat deze afhankelijk is van de motivatie van patiënt en testleider, alsmede van het gekozen inspanningstest protocol^{1,12}. Derhalve verdienen inspanningstestvariabelen die verkregen worden uit de data van een submaximale inspanningstest, die dus niet afhankelijk zijn van bovengenoemde factoren, de voorkeur. De OUES, de $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ helling en $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$, die belangrijke prognostische waarde hebben, kunnen gemakkelijk berekend worden uit de respiratoire gasanalyse data die gedurende een fietstest verkregen worden^{4,5}. Resultaten hiervan kunnen al worden afgeleid uit de gegevens afkomstig van de onderste 75% van de totaal doorlopen inspanningsintensiteit range^{6,8,9}. In dit proefschrift hebben we laten zien dat deze inspanningstestvariabelen gevoelig genoeg zijn om veranderingen na een trainingsprogramma aan te tonen. Wanneer alle hiervoor genoemde inspanningstestvariabelen per individu bepaald zouden worden, wordt het mogelijk om een meer betrouwbare representatie van de individuele capaciteiten en tekortkomingen per patiënt te verkrijgen. Het is een stap voorwaarts zijn als alle genoemde inspanningstestvariabelen zouden worden berekend als objectieve meting van het behaalde revalidatie effect. Daarnaast hebben deze inspanningstestvariabelen een aangetoonde prognostische waarde^{5,10} en een combinatie van deze variabelen zal wellicht in de toekomst als belangrijk prognostisch instrument kunnen dienen.

We hebben aangetoond dat fysieke training zowel de inspanningscapaciteit (OUES en $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$) als de autonome fitness in hartfalenpatiënten verbetert. De prognostische waarde van deze bevindingen is echter onbekend. Vervolgonderzoek is nodig om te bepalen of de door fysieke training geïnduceerde verbete-

ringen ook leiden tot een verbeterde prognose. Tevens is de associatie tussen de verbetering in cardiopulmonale inspanningstestvariabelen en het functioneren van het autonome zenuwstelsel bij hartfalenpatiënten onduidelijk. Deze associatie is zeer belangrijk, daar fysieke trainingsprogramma's zich voornamelijk richten op het verbeteren van de inspanningscapaciteit en niet zozeer op het verbeteren van het autonoom functioneren. Bovendien moet, om voor hartfalenpatiënten efficiënte trainingsprogramma's te kunnen ontwikkelen, het mechanisme achterhaald worden waardoor training de autonome verstoring en de neurohumorale activatie terugdringt. Aangezien een verhoging van de BRS de prognose verbetert, zou de meting van de BRS aan het begin en na het beëindigen van een revalidatieprogramma een objectief en belangrijk revalidatie effect ten aanzien van de werking van het autonome zenuwstelsel kunnen weergeven.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek heeft aanwijzingen opgeleverd dat somatosensorische informatie een van de onderliggende stimuli is door middel waarvan fysieke training het functioneren van het autonome zenuwstelsel normaliseert. Als dit werkelijk zo is, dan kan ook humorale normalisatie (normalisatie van de catecholamine, aldosteron, renine, en NT-proBNP concentraties in het bloed) als respons op deze stimulus verwacht worden. Op dit moment sluiten we een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (de ALLEGRO studie) af dat opgezet was om deze hypothese te onderzoeken. In de ALLEGRO studie vergelijken we effecten van behandeling door fysieke training en door middel van TENS toegediende somatosensorische stimuli met een niet actieve controle groep gedurende een interventieperiode van twee weken. In de ALLEGRO studie worden de volgende uitkomstvariabelen onderzocht: de BRS, diverse bloed parameters (norepinephrine, epinephrine, NT-proBNP, plasma renine activiteit en aldosteron), de zes-minuten wandeltest, cardiopulmonale inspanningstestvariabelen en kwaliteit van leven. De ALLEGRO studie is van zowel

praktisch als theoretisch belang. Als de hypothese, dat periodieke somatosensorische stimulatie de neurohumorale activatie vermindert en de BRS verbetert klopt, dan zouden patiënten met een lage inspanningstolerantie immers kunnen profiteren van lichte, maar wel ritmische activiteit.

Cardiale resynchronisatie therapie

In dit proefschrift hebben we gepostuleerd dat de acute door CRT geïnduceerde verandering in BRS veroorzaakt wordt door CSAR deactivatie. Als dit waar blijkt te zijn, is dat een belangrijke bevinding, omdat chronische CSAR activatie een van de oorzaken van de permanente neurohumorale excitatie in hartfalen is. Bovendien lijkt het er op dat CSAR, naast generaliseerde sympathicus excitatie, ook nog preferentiële sympathische excitatie van het hart veroorzaakt¹¹. Buitensporige sympathische excitatie van het hart veroorzaakt elektrische instabiliteit (ritmestoornissen), ook zijn hoge catecholamineconcentraties toxisch voor cardiomyocyten³. Aangezien het nog niet mogelijk is om in mensen de activiteit van cardiale afferenten te meten, is proefdieronderzoek nodig om te bepalen of CSAR deactivatie een van de oorzaken is voor de door CRT veroorzaakte acute BRS verbetering.

In dit proefschrift hebben we laten zien dat zowel fysieke training als CRT in staat zijn om de autonome fitness (het goed werken van het autonome zenuwstelsel/de arteriële baroreflex) van hartfalenpatiënten te verbeteren. De mechanismen die deze effecten veroorzaken, zijn nog niet bekend. Er is dan ook onderzoek nodig om de onderliggende mechanismen te achterhalen die de positieve effecten van fysieke training en ook van CRT veroorzaken. Als deze mechanismen bekend zijn, kunnen er betere behandelmodaliteiten voor beide therapeutische interventies ontwikkeld worden. Ook dient er onderzoek gedaan te worden naar de vraag of en hoe zowel CRT als fysieke training kunnen worden ingezet in de preventie van hartfalen (helaas kan hartfalen niet meer genezen worden wanneer het zich eenmaal

ontwikkeld heeft). Wat betreft CRT is de 'vroege' toepassing in zekere zin een dilemma (qua risico en kosten), maar voor fysieke training is dit niet zo (geregelde lichamelijke inspanning wordt aanbevolen als primaire preventie van hart- en vaatziekten). Het is de vraag of fysieke training in populaties met een verhoogd risico op hartfalen, zoals patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, niet als standaardtherapie, naast de standaard farmacologische behandeling, ingezet moet worden om het ontstaan van hartfalen te voorkomen of althans uit te stellen.

REFERENCE LIST

1. Andreacci JL, LeMura LM, Cohen SL, Urbansky EA, Chelland SA, Von Duvillard SP. The effects of frequency of encouragement on performance during maximal exercise testing. *J Sports Sci* 2002;20:345-352.
2. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260-263.
3. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2006. *Blackwell Publishing*.
4. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1585-1590.
5. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicotra M, Coats AJ, Piepoli MF 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;27:684-690.
6. Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF, van de Vooren H, Haest JC, van Exel HJ et al. Exercise training increases oxygen uptake efficiency slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:140-144.
7. Gao L, Schultz HD, Patel KP, Zucker IH, Wang W. Augmented input from cardiac sympathetic afferents inhibits baroreflex in rats with heart failure. *Hypertension* 2005;45:1173-1181.
8. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:194-201.
9. Ingle L, Goode K, Carroll S, Sloan R, Boyes C, Cleland JG et al. Prognostic value of the $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure. *Int J Cardiol* 2007;118:350-355.
10. Koike A, Itoh H, Kato M, Sawada H, Aizawa T, Fu LT et al. Prognostic power of ventilatory responses during submaximal exercise in patients with chronic heart disease. *Chest* 2002;121:1581-1588.
11. Ramchandra R, Hood SG, Denton DA, Woods RL, McKinley MJ, McAllen RM et al. Basis for the preferential activation of cardiac sympathetic nerve activity in heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:924-928.
12. St Clair GA, Lambert MI, Hawley JA, Broomhead SA, Noakes TD. Measurement of maximal oxygen uptake from two different laboratory protocols in runners and squash players. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:1226-1229.
13. Wang WZ, Gao L, Pan YX, Zucker IH, Wang W. Differential effects of cardiac sympathetic afferent stimulation on neurons in the nucleus tractus solitarius. *Neurosci Lett* 2006;409:146-150.
14. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:483-490.