

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

DISSERTATION

Test-Retest-Reliabilität der nicht-invasiven  
Herzzeitvolumenmessung durch Bioreaktanz unter Belastung  
bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener  
Ejektionsfraktion sowie arterieller Hypertonie.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Max Fritschka  
aus Berlin

Datum der Promotion: 03.03.2023

## Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	9
Zusammenfassung.....	10
Abstract.....	11
1. Einleitung.....	12
1.1 Herzinsuffizienz.....	12
1.2 Definition der Herzinsuffizienz.....	13
1.3 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.....	14
1.4 Messprinzipien des Herzzeitvolumens.....	18
1.4.1 Invasive Herzzeitvolumenmessung.....	18
1.4.2 Nicht-invasive Herzzeitvolumenmessung.....	20
1.5 Fragestellung.....	23
2. Methodik.....	24
2.1 Studienkonzept.....	24
2.2 Studienpopulation.....	24
2.3 Untersuchungen.....	27
2.4 Statistik.....	28
2.4.1 Deskriptive Statistik.....	28
2.4.2 Reliabilität.....	28
2.4.3 Graphische Darstellung.....	29
2.4.4 Fallzahldiskussion.....	29
2.4.5 Explorative Statistik.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Studienpopulation.....	31

3.2	Deskriptive Statistik .....	31
3.3	Reliabilitätsanalysen .....	43
3.3.1	Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit arterieller Hypertonie .....	51
3.3.2	Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit HF-pEF .....	52
3.4	Explorative Statistik .....	53
4.	Diskussion .....	56
4.1	Herzzeitvolumen und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion .....	57
4.2	Einordnung der Studienergebnisse .....	58
4.3	Alternative Untersuchungsmethoden des Herzzeitvolumens .....	59
4.4	Limitationen .....	60
4.5	Schlussfolgerung .....	62
	Literaturverzeichnis .....	63
	Lebenslauf .....	75
	Publikationsliste .....	76
	Danksagung .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

Das Abkürzungsverzeichnis enthält nicht die gängigen Abkürzungen (usw., bzw., etc.) sowie SI- (Système International d'unités) Einheiten und deren Präfixe.

AHT:	Arterieller Hypertonus
CaO <sub>2</sub> :	Arterieller Sauerstoffgehalt
CI:	Konfidenzintervall
CK-MB:	Kreatininkinase – <i>Muscle-Brain type</i> (Myokardtyp)
CO:	Herzzeitvolumen
COI:	Herzindex
CPET:	Spiroergometrie
CvO <sub>2</sub> :	Gemischt venöser Sauerstoffgehalt
EVB:	Erythrozytenverteilungsbreite
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF:	Herzinsuffizienz
HF-impHF:	Herzinsuffizienz mit gebesserter Ejektionsfraktion
HF-mrEF:	Herzinsuffizienz mit leichtgradig reduzierter Ejektionsfraktion
HF-pEF:	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HF-rEF:	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR:	Herzfrequenz
ICC:	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
LAVI:	Linksatrialer Volumenindex

LoA:	<i>Limits of Agreement</i>
LOESS:	<i>Locally Weighted Scatterplot Smoothing</i>
LVEDP:	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF:	Linkventrikuläre Ejektionsfraktion
MCH:	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC:	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV:	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
mPCW:	Mittlerer pulmonalkapillärer Wedge-Druck
MPV:	Mittleres Thrombozytenvolumen
NICOM:	Non-invasive cardiac output measurement
NT-proBNP:	N-terminales Brain Natriuretic Peptide
PAC:	Swan-Ganz-Pulmonal- Arterienkatheter
SD:	Standardabweichung
SV:	Schlagvolumen
SVI:	Schlagvolumenindex
TSH:	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VO2:	Aerobe Kapazität
VO2max:	Maximale Sauerstoffaufnahme

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>How to diagnose HF-pEF</i> .....	15
Abbildung 2	Genese der HF-pEF .....	16
Abbildung 3	Schematische Darstellung der NICOM-Elektrodenlage.....	22
Abbildung 4	Phasenverzögerung und zeitliche Verzögerung der thorakalen elektrischen Spannung. ....	22
Abbildung 5	Verteilung des Alters (Jahre) .....	33
Abbildung 6	Verteilung der Gehstrecke (m) .....	33
Abbildung 7	Verteilung des LAVI, biplane (ml/m <sup>2</sup> ).....	33
Abbildung 8	Verteilung des Nt-pro-BNP (pg/ml).....	33
Abbildung 9	Verteilung des BMI (kg/m <sup>2</sup> ).....	33
Abbildung 10	Verteilung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) .....	33
Abbildung 11	Verteilung des HbA1c (%) .....	34
Abbildung 12	Verteilung der CK-MB (U/l).....	34
Abbildung 13	Verteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (ml/min).....	34
Abbildung 14	Verteilung des Kreatinin (mg/dl) .....	34
Abbildung 15	Verteilung des Kaliums (mmo/l).....	34
Abbildung 16	Verteilung des Hämoglobins (g/dl) .....	34
Abbildung 17	Verteilung des MCHC (g/dl).....	35
Abbildung 18	Verteilung des EDV (%) .....	35
Abbildung 19	Verteilung des LDL-Cholesterins (mg/dl).....	35
Abbildung 20	Verteilung des Gesamt-Cholesterins (mg/dl).....	35
Abbildung 21	Verteilung CO (l/min) in Ruhe an Visite 1 .....	37
Abbildung 22	Verteilung CO (l/min) in Ruhe an Visite 2.....	37
Abbildung 23	Verteilung CO (l/min) bei maximaler Belastung an Visite 1 .....	37
Abbildung 24	Verteilung CO (l/min) bei maximaler Belastung an Visite 2.....	37

Abbildung 25	Chronotrope Inkompetenz (%) Visite 1.....	37
Abbildung 26	Chronotrope Inkompetenz (%) Visite 2.....	37
Abbildung 27	Maximale Arbeitsbelastung (Watt) Visite 1.....	38
Abbildung 28	Maximale Arbeitsbelastung (Watt) Visite 2.....	38
Abbildung 29	Maximale Sauerstoffaufnahme (ml/kg/min) Visite 1 .....	38
Abbildung 30	Maximale Sauerstoffaufnahme (ml/kg/min) Visite 2 .....	38
Abbildung 31	CO-Messungen (l/min) bei maximaler Belastung an Visite 1 und Visite 2. ....	45
Abbildung 32	SV-Messungen (ml) bei maximaler Belastung an Visite 1 und Visite 2. ....	45
Abbildung 33	Bland-Altman-Plot für das CO bei maximaler Belastung für alle Gruppen. ....	46
Abbildung 34	Bland-Altman-Plot für das SV bei maximaler Belastung für alle Gruppen. ....	46
Abbildung 35	Modifizierter Bland-Altman-Plot für das CO bei maximaler Belastung für alle Gruppen.....	47
Abbildung 36	Modifizierter Bland-Altman-Plot für das SV bei maximaler Belastung für alle Gruppen.....	47
Abbildung 37	Bland-Altman-Plot für das CO an Visite 1 und Visite 2 für alle Gruppen. ....	48
Abbildung 38	Bland-Altman-Plot für das SV an Visite 1 und Visite 2 für alle Gruppen. ....	48
Abbildung 39	Bland-Altman-Plot für das CO an Visite 1 und Visite 2 für die einzelnen Gruppen.....	49
Abbildung 40	Bland-Altman-Plot für das SV an Visite 1 und Visite 2 für die einzelnen Gruppen.....	49
Abbildung 41	Bland-Altman-Plot für das CO bei maximaler Belastung für die einzelnen Gruppen.....	50

Abbildung 42	Bland-Altman Plot für das SV bei maximaler Belastung für die einzelnen Gruppen. ....	50
Abbildung 43	CO unter maximaler Belastung und Alter an Visite 1 .....	55
Abbildung 44	CO unter maximaler Belastung und Alter an Visite 2 .....	55
Abbildung 45	CO unter maximaler Belastung und BMI an Visite 1 .....	55
Abbildung 46	CO unter maximaler Belastung und BMI an Visite 2 .....	55



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Basischarakteristika .....	39
Tabelle 2 Echokardiografische Parameter.....	39
Tabelle 3 Laborchemische Untersuchungen. ....	40
Tabelle 4 Medikamenteneinnahme.....	41
Tabelle 5 NICOM-Auswertung Visite 1. ....	42
Tabelle 6 NICOM-Auswertung Visite 2. ....	42
Tabelle 7 ICC Ergebnisse der NICOM-Auswertung für das gesamte Kollektiv.....	44
Tabelle 8 ICC Ergebnisse der NICOM-Auswertung in der aHT Gruppe. ....	51
Tabelle 9 ICC Ergebnisse der NICOM-Auswertung in der HF-pEF Gruppe. ....	52
Tabelle 10 Multivariate Analyse für das CO unter maximaler Belastung an Visite 1. ....	54
Tabelle 11 Multivariate Analyse für das CO unter maximaler Belastung an Visite 2. ....	54

## Zusammenfassung

### Einleitung:

Bei Patienten mit HF-pEF liegt eine reduzierte aerobe Kapazität ( $VO_2$ ) vor, die zum großen Teil durch einen unzureichenden Anstieg des Herzzeitvolumens (CO) unter Belastung bedingt ist. Es kann von klinischer Bedeutung sein, bei HF-pEF-Patienten das CO unter Belastungsbedingungen zuverlässig nicht-invasiv messen zu können. Die Test-Retest-Reliabilität für nicht-invasive Herzzeitvolumen-Messung mittels Impedanz-Kardiographie (NICOM®, Cheetah Medical) während einer Spiroergometrie (CPET) bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HF-pEF) und arterieller Hypertonie (aHT) wurde gegenwärtig noch nicht untersucht.

### Methoden:

Patienten mit HF-pEF (n=26) und Patienten mit arterieller Hypertonie (n=24) unterzogen sich an zwei Visiten innerhalb von 7-14 Tagen jeweils einer Spiroergometrie sowie einer nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens mittels Impedanz-Kardiographie (NICOM®, Cheetah Medical). Wir beurteilten die Reproduzierbarkeit dieser beiden Messungen mit Hilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC).

### Ergebnisse:

Für das gesamte Kollektiv betrug der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) jeweils unter maximaler Belastungsstufe für das CO 0.715, 95% CI [0.55 – 0.83] und zeigte hiermit eine gute Reliabilität. Für die HF-pEF Gruppe betrug der ICC für das CO 0.535, 95% CI [0.2 – 0.76] mit zufriedenstellender Reliabilität. Für die Patienten mit aHT ergab sich mit einem ICC für das CO von 0.806, 95% CI [0.61 – 0.91] eine sehr gute Reliabilität.

### Schlussfolgerungen:

Die Beurteilung von CO unter Belastungsbedingungen bei Patienten mit HFpEF und aHT mittels nicht-invasiver Messung des Herzzeitvolumens durch Bioreaktanz mit dem NICOM-Monitor während eines Belastungstests ist eine zufriedenstellende Methode nach dem aus dieser Studie abgeleiteten ICC.

## Abstract

### Objective

The objective of this study was to evaluate the test-retest reliability of cardiac output measurement during cardiopulmonary exercise tests (CPET), using the Non-Invasive Cardiac Output Monitor (NICOM®, Cheetah Medical) in patients with heart failure, preserved ejection fraction (HF-pEF) and arterial hypertension (aHT).

### Background

Due to reduced aerobic capacity (VO<sub>2</sub>), HF-pEF patients show significant exercise intolerance, which is mainly mediated through inadequate CO increase. Invasive procedures or methods which were highly dependent on investigator experience were necessary to measure the CO. Reliably assessing CO under exercise conditions in HF-pEF patients could be of clinical importance.

### Methods

26 subjects with HFpEF and 24 subjects with aHT were enrolled in this study. CPET and non-invasive cardiac output testing by bioimpedance cardiography (NICOM®, Cheetah Medical) were conducted simultaneously at two timepoints between 7-14 days on all subjects. We assessed the reproducibility of these two measurements by using intraclass correlation coefficient (ICC).

### Results

For the entire collective, the ICC for CO under maximal load was 0.715, 95% CI [0.55 - 0.83] and thus showed good reliability. For the HF-pEF group the ICC for CO was 0.535, 95% CI [0.2-0.76] with satisfactory reliability. For the patients with aHT there was a very good reliability with an ICC for the CO of 0.806, 95% CI [0.61 - 0.91].

### Conclusions

Assessing CO under exercise conditions in patients with HFpEF and aHT using non-invasive cardiac output measurement with NICOM during exercise stress testing is a reliable method, according to the ICC derived from this study.

# 1. Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz (HF) ist ein Syndrom mit steigender Prävalenz von circa 1-2 % der erwachsenen Bevölkerung in den Industrienationen und ist somit von großer medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung <sup>1</sup>. Die Jahresprävalenz steigt mit dem Alter unabhängig vom Geschlecht von 6,9% der 65- 69jährigen bis auf 24,3% der 80-84jährigen <sup>2,3</sup>. Weltweit sind über 37,7 Millionen Menschen von einer chronischen HF betroffen <sup>4</sup>.

2018 war HF die häufigste Einzeldiagnose von vollstationär behandelten Patienten in Deutschland. Die Hospitalisierungsrate in Deutschland wurde 2018 mit 489 pro 100.000 Einwohner angegeben. Patienten, die an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden, haben eine bekannt hohe Rehospitalisierungsrate aufgrund einer akut dekompensierten HF <sup>5</sup>. Die 12-monatige Mortalitätsrate beträgt 7% für Patienten mit einer stabilen HF. Die Hospitalisierungsrate für diese Patienten beträgt 32%. Für hospitalisierte Patienten steigt die 12-monatige Mortalitätsrate auf 17% und die Rehospitalisierungsrate für diese Patienten auf 44% <sup>1</sup>.

Bei der Herzinsuffizienz kann das Herz aufgrund struktureller oder funktioneller kardialer Veränderungen nicht genügend Herzzeitvolumen erbringen, um den Stoffwechsel ausreichend mit Blut und somit mit Sauerstoff zu versorgen <sup>6</sup>. Hieraus resultieren Symptome wie belastungsabhängige Dyspnoe, Flüssigkeitsretention mit peripheren Ödemen und pulmonaler Stauung sowie reduzierter Leistungsfähigkeit <sup>7</sup>. Eingeteilt wird die Herzinsuffizienz - Symptomatik mit der NYHA-Klassifikation in die Stadien I – IV, wobei im Stadium I eine Herzerkrankung ohne körperliche Limitation vorliegt. Stadium IV beschreibt Beschwerden in Ruhe mit höchstgradiger Einschränkung der Leistungsfähigkeit aufgrund einer HF <sup>1</sup>.

Die zugrundeliegenden Ursachen sind vielfältig, vornehmlich wird eine kardiale Dysfunktion durch eine Ischämie auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung ausgelöst. Unkontrollierter arterieller Hypertonus mit folgender hypertensiver Herzerkrankung gehört ebenso zu den häufigen Ursachen. Seltener Ursachen sind dilatative Kardiomyopathien unter anderem infektiöser, toxischer und autoimmun

bedingter Genese. Weitere nennenswerte Ursachen sind hypertrophe Kardiomyopathien, restriktive Kardiomyopathien durch Speichererkrankungen wie kardiale Amyloidose, Hämochromatose und Sarkoidose und Herzrhythmusstörungen mit folgender Tachymyopathie sowie valvuläre Kardiomyopathien <sup>6</sup>. Die Geschlechterverteilung erscheint bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF-pEF) überwiegend ausgewogen zu sein, mit Tendenz zum weiblichen Geschlecht. Männer leiden häufiger an einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF-rEF) <sup>8,9</sup>.

## 1.2 Definition der Herzinsuffizienz

2021 erschien ein Vorschlag für eine neue universelle Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz, veröffentlicht von der europäischen, amerikanischen und japanischen Gesellschaft für Kardiologie. Dieses Positionspapier gibt der Definition der Herzinsuffizienz einen globalen Konsensus neben den einzelnen amerikanischen und europäischen Guidelines. Hiernach ist Herzinsuffizienz ein klinisches Syndrom mit gegenwärtigen oder zurückliegenden klinischen Zeichen oder Symptomen, die auf eine kardiale Abnormalität zurückzuführen sind. Diese werden definiert durch eine LVEF < 50%, ein E/e' > 15, moderate bis schwere linksventrikuläre Hypertrophie oder durch höhergradige Herzklappenvitien. Zusätzlich muss entweder eine radiologisch nachgewiesene kardio-pulmonale, periphere Stauungskomponente oder laborchemisch erhöhte NT-proBNP-Spiegel (ambulant  $\geq 125$  pg/ml oder stationär  $\geq 300$  pg/l) vorliegen. Ein möglicher zusätzlicher Punkt ist hämodynamisches Monitoring. Hier werden invasive Methoden wie Rechtsherzkatheter mit dem Nachweis erhöhter Füllungsdrücke in Ruhe oder unter Belastung genannt. Es werden Stadieneinteilungen von A, Risikopatienten für eine Herzinsuffizienz, bis D, fortgeschrittene Herzinsuffizienz, vorgeschlagen. Unterteilt wird die chronische Herzinsuffizienz weiterhin in vier Subgruppen anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion: HF mit einer eingeschränkten (*reduced*) Ejektionsfraktion (HF-rEF) (LVEF:  $\leq 40\%$ ), HF mit leichtgradig eingeschränkter (*mildly reduced*) Ejektionsfraktion (LVEF: 41-49%) (HF-mrEF) und HF mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF-pEF) (LVEF:  $\geq 50\%$ ) sowie Herzinsuffizienz mit gebesserter (*improved*) Ejektionsfraktion (HF-impEF). Bei der HF-impEF lag eine Ejektionsfraktion von  $\leq 40\%$  vor, die sich um 10 Punkte zum Ausgangswert auf  $> 40\%$  gebessert hat <sup>10</sup>.

In dieser Arbeit liegt der Schwerpunkt auf Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.

### 1.3 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Es besteht eine steigende Tendenz des Anteils der Patienten mit einer HF-pEF an allen HF Patienten. Der Anteil wird mit 38-54% beschrieben. Als Grund werden unter anderem demografische Entwicklungen mit einer immer älter werdenden Population und somit eine Zunahme von prädisponierenden Erkrankungen wie Diabetes und arteriellem Hypertonus angenommen. Die Prognose der verschiedenen Formen der HF unterscheidet sich nicht maßgeblich <sup>11</sup>.

Im Gegensatz zur HF-rEF und HF-mrEF kommen unterschiedliche Diagnosekriterien nebst der linksventrikulären Funktion in Hinblick auf eine HF-pEF zum Tragen. Über die letzten Jahre entwickelten sich unterschiedliche Empfehlungen. Ein während der Studiendurchführung aktuelles Konsensus-Papier der europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahre 2007 verweist neben dem Vorhandensein von Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz auf reduzierte Gewebedopplergeschwindigkeiten (E/é) des lateralen und medialen Mitralklappenannulus, die echokardiografisch nachgewiesen werden können. Diese entstehen aufgrund von zunehmender linksventrikulärer Steifheit und resultierender Relaxationsstörung. Auch können echokardiografisch abnorme früh- und spätdiastolische Einflussgeschwindigkeiten (E/A Verhältnisse) zur Diagnostik hinzugenommen werden. Die Größe des linken Atriums, der linksatriale Volumenindex (LAVI > 40 ml/m<sup>2</sup>) spielt ebenso eine große Rolle, da es durch erhöhte Füllungsdrücke bei Vorliegen einer HF-pEF zu einer Vergrößerung kommen kann. Laborchemische Biomarker, insbesondere natriuretische Peptide (NT-proBNP) stellen neben den echokardiografischen Kriterien weitere Surrogatparameter in der Diagnostik dar (NT-proBNP > 220 pg/ml). Durch invasive Messungen mittels Rechtsherzkatheter können erhöhte Füllungsdrücke abgeleitet werden (mPCW > 12 mmHg oder LVEDP > 16 mmHg), um eine HF-pEF zu diagnostizieren (Abbildung 1) <sup>12</sup>.

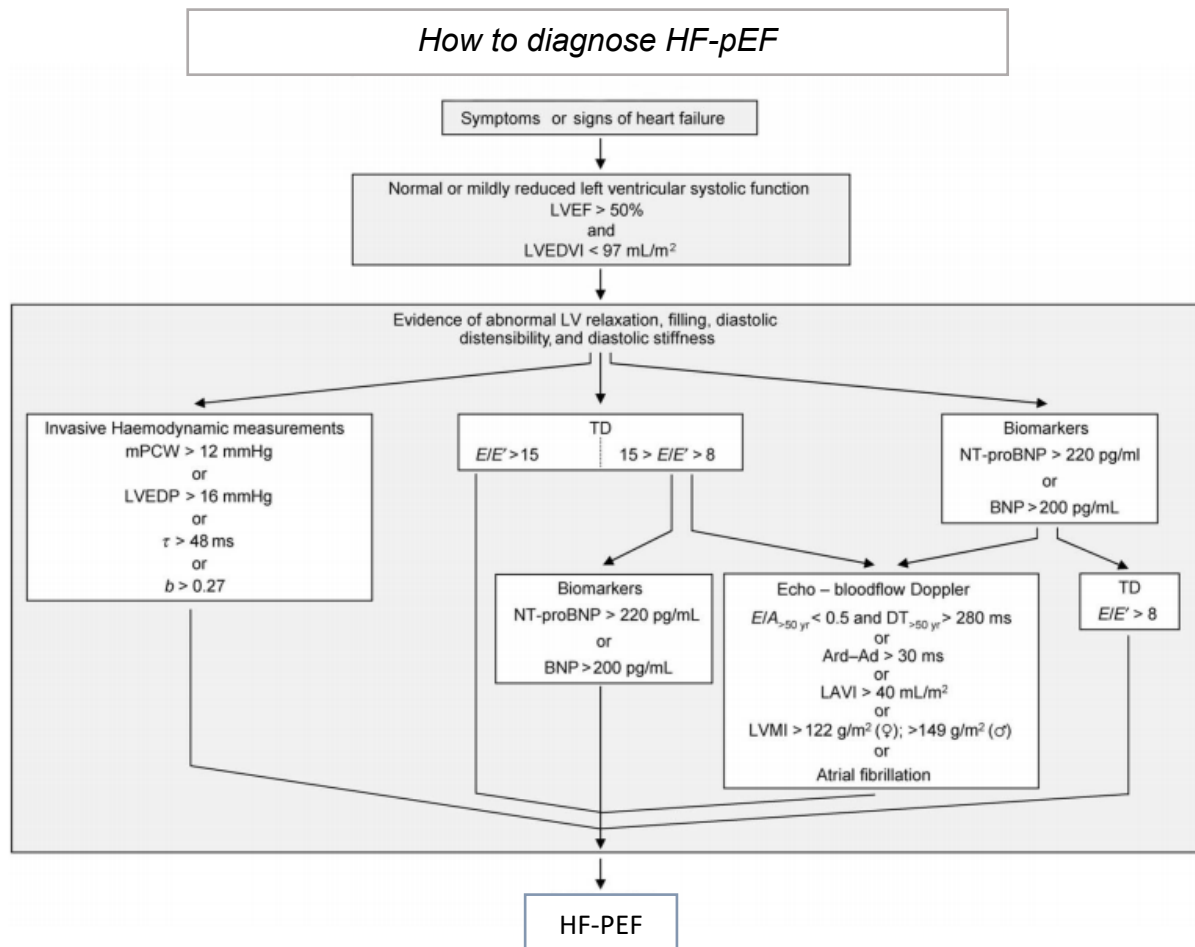


Abbildung 1 How to diagnose HF-pEF

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDVI: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex; mPCW: mittlerer kapillarer pulmonaler Wedge-Druck; LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck;  $\tau$ : Zeitliche Konstante der linksventrikulären Relaxation; b: Konstante der linksventrikulären Steifheit; TD: Gewebedoppler; E/e' Verhältnis der Gewebesgeschwindigkeit der Mitralklappe zur frühdiaastolischen Bluteinstromgeschwindigkeit in den linken Ventrikel; NT-proBNP: *N-terminal-pro „brain peptide“*; BNP: „*brain natriuretic peptide*“; E/A: Verhältnis der frühen zur späten diastolischen Einflussgeschwindigkeit in den linken Ventrikel; DT: Dezelerationszeit; Ard-Ad: Differenz der Dauer der systolischen Flussumkehr in der Pulmonalvene und Dauer des spätdiastolischen transmitralen Fluss (A Welle) LVMI: Linksventrikulärer Massenindex.

Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press: Paulus et. al. Eur Heart J, Volume 28, Issue 20, October 2007, Pages 2539–2550, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037>

Therapeutische Möglichkeiten der HF-pEF mit dem Endpunkt einer Senkung der Mortalität sind gegenwärtig nicht vorhanden. Die Behandlung beschränkt sich weitestgehend auf die Linderung der Herzinsuffizienz-Symptomatik durch eine diuretische Therapie. Substanzen wie ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten, Beta-Blocker, Aldosteron-Antagonisten oder Neprilysin-Inhibitoren, die sich äußerst wirksam in der Behandlung der HF-rEF zeigten, konnten diesen Benefit nicht auf die HF-pEF übertragen. Eine mögliche Erklärung scheint die große Heterogenität des HF-pEF Syndroms zu sein.

Eine bessere Phenotypisierung könnte der Erkrankung hier in zukünftigen interventionellen Studien helfen <sup>13,14</sup>.

Die Pathophysiologie der HF-pEF ist Subjekt von Forschungsvorhaben und gegenwärtig nicht gänzlich geklärt. Einflussfaktoren für eine Entstehung sind unter anderem weibliches Geschlecht, arterieller Hypertonus und Adipositas und das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie. Eine Hypothese ist, dass diese Krankheitsbilder durch nachfolgende systemische mikrovaskuläre Entzündung und kardiometabolische Störungen zu zellulären und extrazellulären strukturellen Veränderungen und somit zu einer HF-pEF führen können <sup>15</sup>.

Abbildung 2 bildet eine Übersicht der Prozesse ab.

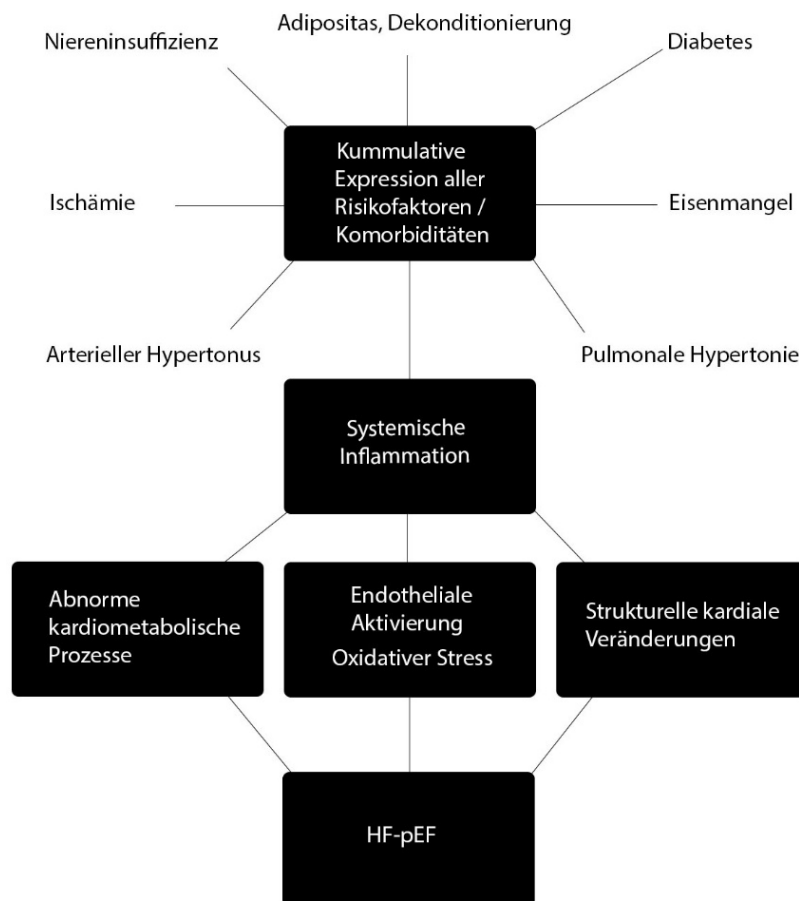


Abbildung 2 Genese der HF-pEF

Adaptiert nach Wintrich et al *Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future*. Clin Res Cardiol 109, 1079–1098 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01633-w> <sup>16</sup>.



Aktuell geht man von einem Zusammenspiel mehrerer Mechanismen in einem systemischen Syndrom aus, das nicht auf kardiale Prozesse beschränkt ist. Kardiale Fibrose, dysfunktionales Calcium-Handling in den Myozyten, erhöhte passive kardiale *stiffness* durch alterierte Titin-Phosphorylierung und herabgesetzte cGMP-Protein Kinase G Aktivität werden neben anderen als grundlegende pathophysiologische Vorgänge genannt <sup>17</sup>. Die hieraus resultierende diastolische Dysfunktion nimmt eine zentrale, jedoch nicht die alleinige Rolle in der HF-pEF ein. Diese wird durch eine ventrikuläre Relaxationsstörung und ventrikuläre Steifigkeit während der Füllungsphase charakterisiert. Hieraus entstehen hohe enddiastolische Füllungsdrücke, die zu einer Abnahme der Frank-Starling-Reserve und hiermit unter Belastung zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens führen können. Auch eine leichte systolische Dysfunktion kann zum Symptomkomplex beitragen. Vor allem unter Belastung kann dies zu einer Abnahme der kontraktiven Reserve und hierdurch zur Abnahme der Schlagvolumenreserve führen. Es kommt nicht nur zur Dysfunktion des linken Herzens, sondern auch über eine sekundäre pulmonale Hypertonie zum rechtsventrikulären *Remodeling* über eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast mit vermindertem rechtsventrikulären Schlagvolumen. Auch extrakardiale Schlüsselfaktoren werden diskutiert. Eine autonome Dysfunktion führt zu einer chronotropen Inkompetenz und somit zur Alteration des CO unter Belastung. Neuro-humorale Aktivierung führt zu einer Zunahme des extrazellulären Volumens und hierüber zu erhöhten LV-Füllungsdrücken. Vaskuläre Dysfunktion / Steifheit erhöht die linksventrikuläre Nachlast und führt zu einer Abnahme der Schlagvolumenreserve. <sup>18</sup>

Klinisch aggraviert die Symptomatik der Patienten mit HF-pEF unter Belastung. Das hämodynamische Korrelat ist das Unvermögen des Herzens, das CO den steigenden energetischen Bedürfnissen gegenüber nicht oder nur inadäquat und nur unter hohen LV-Füllungsdrücken aufrecht zu halten <sup>19</sup>.

## 1.4 Messprinzipien des Herzzeitvolumens

Das verminderte Herzzeitvolumen unter Belastung als zugrundeliegendes pathophysiologisches Korrelat spiegelt sich gegenwärtig nicht in den Leitlinien und diagnostischen Strategien der HF-pEF wider. Dies könnte daran liegen, dass das CO als Goldstandard invasiv mittels Rechtsherzkatheter zu messen ist.

### 1.4.1 Invasive Herzzeitvolumenmessung

Um das Herzzeitvolumen zu bestimmen, beruhen die Messungen in der modernen Medizin meist auf Indikatormethoden. Hierzu zählen die Herzzeitvolumenmessung nach dem Fick'schen Prinzip, der Indikator hier Sauerstoff, sowie Indikatordispersion und die Thermodilution. 1870 beschrieb Adolf Fick erstmalig das Prinzip der Herzzeitvolumenmessung, die die Berechnung von zirkulierenden Litern von Blut während einer Minute erlaubt. Als Basis der Berechnung steht die Sauerstoffextraktion der systemischen Zirkulation mit Messung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz im Blut und der spirometrischen Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ ) während eines bestimmten Zeitintervalls. Durch Bestimmung der Sauerstoffmenge, die vom Blut transportiert wird, kann die Menge an Blut bestimmt werden, die notwendig ist, eine bestimmte Menge an Sauerstoff durch die Lunge zu transportieren. Dies spiegelt das Herzzeitvolumen wider <sup>20,21</sup>:

$$CO = (VO_2)/(CaO_2 - CvO_2)$$

$VO_2$  = maximale Sauerstoffaufnahme pro Minute,  $CaO_2$  = arterieller Sauerstoffgehalt,  $CvO_2$  = gemischt venöser Sauerstoffgehalt.

1897 wurde die Dilutionsmethode zur Herzzeitvolumenbestimmung erstmalig beschrieben durch George Neil Steward <sup>22</sup>. Hierbei wurde eine Indikatorflüssigkeit, eine Natrium-Chlorid-Lösung, kontinuierlich injiziert. Anhand einer Änderung der Leitfähigkeit des Blutes nach der Zirkulation im Kreislauf konnte das Herzzeitvolumen abgeleitet werden <sup>23</sup>. Eine weitere Methode zur Messung des Herzzeitvolumens ist die Thermodilution, und sie wurde durch George Fegler 1953 vorgestellt. 1954 erfolgten erste Versuche der Methode am Tiermodell. Gekühlte Ringer-Lösung wurde in die vena cava inferior injiziert und, anstatt die „Zeit- Konzentrationskurve“ abzuleiten, führt hier die

Berechnung der „Zeit- Temperatur“- Kurve zur Bestimmung des Herzzeitvolumens <sup>21,24</sup>.

Die Berechnung des CO erfolgt über:

$$CO = (Tb - Ti) \times Vi \times K / \int \Delta Tb \times dt$$

Tb = Temperatur des Blutes, Ti = Temperatur des Injektats, Vi = Volumen des Injektats, K = Korrekturkonstante (beeinhaltet spezifisches Gewicht und spezifische Temperatur des Blutes und des Injektats),  $\int \Delta Tb \times dt$  = Fläche unterhalb der Thermodilutionskurve. <sup>25</sup>

In der modernen Medizin verwendet der Pulmonalarterienkatheter (Schwan-Ganz-Katheter, PAC) dieses Prinzip für kontinuierliches hämodynamisches Monitoring häufig bei intensivpflichtigen Patienten seit den 70er Jahren <sup>26</sup>. Bereits in den vierziger Jahren erfolgten durch Cournard et al. experimentelle Versuche zur Bestimmung des CO durch Ballonkatheter / Einschwemmkatheter in der Pulmonalarterie <sup>27-29</sup>. Möglich wurde diese Entwicklung durch Forssmann, der die erste Katheteruntersuchung bei einem Menschen in einem Selbstversuch 1929 unternahm. <sup>30</sup> In den letzten Jahren nahm die Verwendung des PAC für hämodynamisches Monitoring stetig ab, da eine Verwendung scheinbar nicht mit einer klaren Mortalitäts- oder Morbiditätssenkung einhergeht <sup>31-35</sup>. Neuere Daten sahen jedoch Vorteile bei Patienten im kardiogenen Schock <sup>36,37</sup>. Das PiCCO System (Pulse index Continuous Cardiac Output) ist ein alternatives System zum Pulmonalarterienkatheter für hämodynamisches Monitoring. Es kombiniert die Thermodilutionsmethode mit einer Pulskonturanalyse <sup>38</sup>. Die Methodik der Pulskonturanalyse beruht auf der Annahme, dass das linksventrikuläre Schlagvolumen sich durch die Fläche unterhalb der systolischen Pulskurve, geteilt durch die Impedanz der Aorta zu bestimmen ist, die sich aus dem Druck in der Aorta durch den Blutfluss zu einem bestimmten Zeitpunkt ergibt. Multipliziert mit der Herzfrequenz ergibt sich das Herzzeitvolumen. Die Thermodilutionsmethode ist in der PiCCO-Messung zur Kalibrierung des Systems notwendig, da die Impedanz der Aorta nicht linear verläuft und von Patient zu Patient variiert. Der verwendete Algorithmus errechnet die aortale Impedanz mit dem unkalibriert errechneten SV durch die Puls-Kontur, geteilt durch das durch die Thermodilutionsmethode errechnete SV <sup>39,40</sup>. Der größte Nachteil der genannten Methoden ist vor allem die Notwendigkeit eines invasiven Vorgehens bei Verwendung von zentralvenösen oder pulmonal-arteriellen Kathetern. Die Komplikationen umfassen Blutungen und Infektionen sowie thrombo-embolische und rhythmogene Ereignisse <sup>41</sup>.

## 1.4.2 Nicht-invasive Herzzeitvolumenmessung

Seit einiger Zeit stehen auch nicht-invasive Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens in Ruhe als auch unter Belastung zur Verfügung, die es ermöglichen, unter Belastung nicht invasiv das Herzzeitvolumen zu bestimmen. Nicht-invasive Messungen der Herzleistung können Abnormitäten der Herz-Kreislauf-Funktion unter Belastung feststellen und liefern somit wichtige Informationen für die Indizierung der Schwere der Erkrankung, für Prognosen sowie für die Auswertung des Behandlungserfolgs und die Anpassung der Therapie in klinischer Praxis und in Studien. 1966 wurde durch Kubicek et al. erstmalig ein Monitor zur nicht-invasiven Herzzeitvolumenmessung durch thorakale Bioimpedanz entwickelt. Es werden hierbei durch Elektroden thorakale Spannungswiderstände beziehungsweise Amplitudenunterschiede einer applizierten Spannung während eines Herzzyklus gemessen <sup>42</sup>. Diese Amplitudenunterschiede werden durch thorakale Volumenalterationen vor allem in der Aorta hervorgerufen.

Der in dieser Studie verwendete NICOM-Monitor (Cheetah Medical, Portland, OR, gegenwärtig Firma Baxter) basiert im Gegensatz zur Bioimpedanzmessung (Messung der Amplitudenunterschiede) auf einer Bestimmung der Bioreaktanz (Phasenvarianz), um das Herzzeitvolumen und andere wichtige hämodynamische Kontrollparameter kontinuierlich und nicht-invasiv zu messen. Das System wurde gegen Standardverfahren zur Messung des Herzzeitvolumens wie die Thermodilution (Swan-Ganz Katheter) validiert und hat eine FDA-Zulassung sowie ein CE-Zertifikat <sup>43,44</sup>. So konnte für die HF-rEF bereits gezeigt werden, dass die mittels NICOM erhobenen Parameter zusätzliche diagnostische und prognostische Informationen liefern <sup>45</sup>. In einer Studie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie konnte gezeigt werden, dass das NICOM-System präzise und zuverlässig Änderungen des Herzzeitvolumens nach medikamentöser Intervention abbilden kann, validiert gegen Standardverfahren zur Messung des Herzzeitvolumens (Swan-Ganz/Thermodilution, Fick'sches Prinzip) <sup>46</sup>.

Eine nicht-invasive Herzzeitvolumenmessung mittels thorakaler Bioreaktanz erfolgt durch die Messung der thorakalen elektrischen Leitfähigkeit, die durch aortalen Blutfluss und Änderungen des aortalen Blutvolumens alteriert. Hierbei wird ein Wechselstrom mit niedriger Frequenz (75 kHz) über vier transmittierende thorakale Elektroden (Abbildung 3) appliziert, und über weitere vier Elektroden wird die rückkehrende Spannung empfangen. Volumenunterschiede im Thorax alterieren die elektrische Spannung /

Impedanz und erzeugen zeitliche Verzögerungen. Hierdurch entstehen Phasenverschiebungen sowie Unterschiede in der Amplitude (Abbildung 4). Die gemessene Phasenverschiebung und der Amplitudenausschlag werden zur Bestimmung des maximalen aortalen Blutflusses ( $dX / dt_{max}$ ) herangezogen. Des Weiteren kann die ventrikuläre Ejektionsperiode (VET) bestimmt werden und somit das Schlagvolumen:

$$SV = \frac{dX}{dt_{max}} \times VET$$

SV = Schlagvolumen,  $dX/dt_{max}$  = maximaler aortaler Fluss, VET=ventrikuläre Ejektionszeit

In der weiteren Berechnung des CO wird noch die Herzfrequenz (HR), das Alter sowie Größe und Gewicht des Patienten integriert:

$$CO = f(dX/dt, VET, HR, \text{Gewicht}, \text{Größe und Alter})$$

CO = Herzzeitvolumen,  $dX/dt$  = maximaler aortaler Fluß, VET = ventrikuläre Ejektionszeit, HR = Herzfrequenz

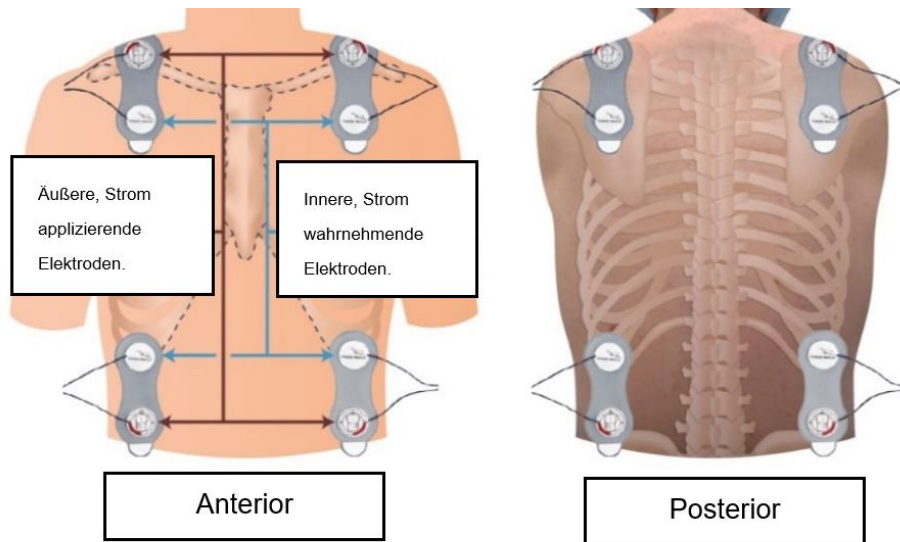


Abbildung 3 Schematische Darstellung der NICOM-Elektrodenlage.  
 Adaptiert nach Cheetah Medical NICOM Technology, How does it work? ©Cheetah Medical INC 2012 - NICOM®  
 Wherever You Optimize Fluids™

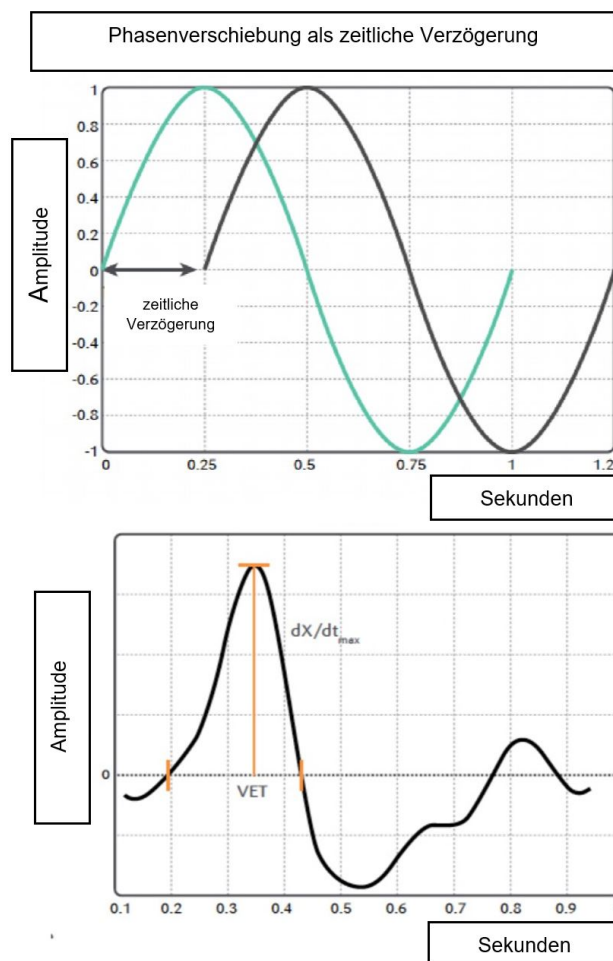


Abbildung 4 Phasenverzögerung und zeitliche Verzögerung der thorakalen elektrischen Spannung.  
 Maximaler aortaler Blutfluß ( $dX/dt_{max}$ ) und ventrikuläre Ejektionszeit (VET) (unten). Adaptiert nach Cheetah Medical  
 NICOM Technology, How does it work? ©Cheetah Medical INC 2012 - NICOM® Wherever You Optimize Fluids™

## 1.5 Fragestellung

Belastungsintoleranz ist das führende klinische Symptom bei Patienten mit Herzinsuffizienz. In dieser prospektiven Registerstudie wurde ein neues nicht-invasives System zur Messung der Herzleistung unter Belastung bei Patienten mit HF-pEF eingesetzt (NICOM®, Cheetah Medical, heute Baxter). Bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz ist das Verfahren bisher nicht eingesetzt worden, obwohl insbesondere in diesem Kollektiv ein vermindertes Herzzeitvolumen unter Belastung eine zentrale pathophysiologische Komponente darstellt, die durch aktuelle diagnostische Standards jedoch nicht oder nur unzureichend erfasst wird. Es ist Gegenstand des Forschungsvorhabens, zu untersuchen, welche Qualität das NICOM-System in Hinblick auf technische Reproduzierbarkeit (Test-Retest-Daten) bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz bietet, sowie zu evaluieren, ob das System den behandelnden Arzt\*in in die Lage versetzt, pathologische Veränderungen unter Belastung zu quantifizieren.

Die Fragestellung zusammenfassend:

1. Test-Retest-Reliabilität der Herzzeitvolumenmessung unter Belastung durch nicht-invasive Bioreaktanz durch NICOM bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion?
2. Quantifikation pathologischer Veränderungen unter Belastung?
3. Durchführbarkeit der NICOM-Messung im klinischen Alltag?

## 2. Methodik

### 2.1 Studienkonzept

Diese prospektive Studie wurde am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Zusammenarbeit mit der Firma Bayer AG durchgeführt. Die Genehmigung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin, Campus Mitte erging nach erfolgtem Antrag (Antragsnummer: EA1/215/14). Die Deklaration von Helsinki und die Leitlinien der guten klinischen sowie wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten.

### 2.2 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 50 Patienten eingeschlossen und in zwei Gruppen: Patienten mit arterieller Hypertonie (n=26) und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (n=24) unterteilt. Alle Patienten wurden über bestehende Datenbanken und über die Stationen der Abteilung für Kardiologie, Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Alle Probanden der Studie wurden vor Einschluss in die Studie ausführlich aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniseinholung wurde eingeholt.

Für beide Patientengruppen galten folgende allgemeine Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 35 und 80 Jahren.

Für beide Patientengruppen galten folgende allgemeine Ausschlusskriterien:

- Eine Hospitalisierung und Einnahme von positiv-inotropen Substanzen innerhalb eines Zeitraumes von vier Wochen vor Studieneinschluss.
- Das Vorliegen einer symptomatischen koronaren Herzerkrankung, definiert mit einer Canadian Cardiovascular Society Klassifikation > II.
- Koronarinterventionen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss oder geplante Interventionen.
- Stattgehabter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate.
- Signifikante Herzklappenerkrankungen > II. Grades



- Das Vorliegen von komplexen kongenitalen Herzerkrankungen.
- Das Vorliegen einer hypertrophen, hypertroph-obstruktiven oder -infiltrativen Kardiomyopathie
- Das Vorliegen einer akuten Myokarditis.
- Das Vorliegen von signifikanten Lungenerkrankungen.
- Das Vorliegen von höhergradigen Herzrhythmusstörungen nach Ermessen des Prüfarztes.
- Eine geplante Änderung der bestehenden Medikation während der Durchführung der Studie.
- Eine zurückliegende Herztransplantation
- Eine zurückliegende Herzschrittmacher- oder ICD-Implantation innerhalb der letzten vier Wochen.
- Eine zurückliegende CRT-Implantation innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneinschluss.
- Das Vorliegen einer unkontrollierten arteriellen Hypertension, definiert mit systolischen Blutdruckwerten > 180 mmHg oder diastolischen Blutdruckwerten von > 95 mmHg.
- Laborchemischer Nachweis einer Anämie, definiert durch einen Hämoglobinwert < 10 mg/dl.
- Das Vorliegen einer malignen Erkrankung mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr.
- Das Vorliegen einer unbehandelten Schilddrüsenerkrankung.
- Eine Teilnahme des Patienten an einem Rehabilitationsprogramm.
- Kardiopulmonal instabiler Status innerhalb der letzten vier Wochen.
- Signifikante Änderung des kardiopulmonalen Status zwischen den zwei Visiten.
- 

Für die Gruppe mit arterieller Hypertonie galten folgende Einschlusskriterien im Speziellen:

- Diagnose einer arteriellen Hypertonie, die mindestens 6 Monate zurücklag.
- Während der Screeningvisite musste ein Blutdruck < 140 mmHg systolisch vorliegen.
- Eine Medikationsänderung in den letzten vier Wochen wurde ausgeschlossen.

Weiterhin galten folgende Ausschlusskriterien im Speziellen:

- Das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung.
- Das Vorliegen einer sekundären arteriellen Hypertonie.
- Zur echokardiografischen Differenzierung zur HF-pEF Gruppe wurden ein linksatrialer Volumenindex (LAVI)  $\geq 25$  ml/kg/m<sup>2</sup> oder eine interventrikuläre Septumdicke von  $\geq 13$  mm ausgeschlossen.

Für die Patientengruppe mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion galten folgende Einschlusskriterien im Speziellen:

- Elektrokardiografisch das Vorliegen eines Sinusrhythmus.
- Physisch die Durchführbarkeit einer Spiroergometrie.
- Das Vorliegen einer symptomatischen Herzinsuffizienz nach der New York Heart Assoziation Klassifikation (NYHA-Stadium I-III).
- Im Rahmen der Spiroergometrie musste der VO<sub>2</sub>max  $< 20$  ml/kg/min sein
- Diagnose einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion nach echokardiografischen Kriterien modifiziert nach Paulus et al. <sup>12</sup>.:
  - linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF:  $\geq 50$  %) und eines der folgenden Kriterien:
    - I. Hospitalisierung mit der Diagnose Herzinsuffizienz innerhalb der letzten zwölf Monate und maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils / laterale frühdiastolische Mitralanulus-Geschwindigkeit (E/E')  $> 8$  oder E'  $< 8$  cm/s (medialer Mitralanulus).
    - II. BNP  $\geq 100$  pg/ml oder NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml innerhalb der vorausgegangenen sechs Monate.
    - III. Linksatrialer Volumenindex (LAVI)  $> 28$  ml/m<sup>2</sup> und E/E'  $> 8$  oder E'  $< 8$  cm/s (medialer Mitralanulus).

## 2.3 Untersuchungen

Eine den Leitlinien der *American Society for Echocardiography* von 2009 entsprechende transthorakale Echokardiografie wurde bei allen Studienteilnehmern durchgeführt, um eine strukturelle kardiale Erkrankung auszuschließen sowie um eine diastolische Dysfunktion bei Patienten in der HF-pEF Gruppe zu beurteilen<sup>47</sup>. Für alle transthorakalen Echokardiografien wurde ein Vivid I Ultraschallgerät der Firma GE verwendet.

Bei allen Patienten wurde an zwei Visiten eine Spiroergometrie auf einem Fahrrad-Ergometer in halbliegender Position und eine gleichzeitige nicht-invasive Messung des Herzzeitvolumens mittels Bioimpedanz (NICOM-Monitor) durchgeführt. Das Spiroergometrieprotokoll begann mit einer initialen Belastung von 25 Watt mit einem Ziel von 60 Umdrehungen pro Minute nach einer anfänglichen dreiminütigen unbelasteten Aufwärmphase. Nach je zwei Minuten stieg die Belastung um je 25 Watt bis auf maximal tolerierte Werte an. Der Anstieg der Herzfrequenz und die Erholung nach dem Training wurden durch die kontinuierliche 12-EKG-Aufzeichnung überwacht. Die Messung des brachialen Blutdrucks nach Riva-Rocci wurde vom NICOM-Monitorsystem während der Spiroergometrie automatisch alle 2 Minuten durchgeführt. Eine Pulsoxymetrie überwachte die periphere Sauerstoffsättigung. In Ruhe und während des Trainings wurde eine Spirometrie (INNOCOR, Innovision) zur Analyse der Atemgase durchgeführt.

Die NICOM-Elektroden wurden gemäß den Anweisungen des Herstellers auf dem Thorax platziert. An beiden Visiten wurde auf eine identische Platzierung der NICOM-Elektroden geachtet. Die Sattelhöhe des Fahrrad-Ergometers wurde an beiden Visiten auf eine identische Höhe eingestellt. Die Patienten wurden angewiesen, nüchtern zu sein. Zudem wurden die Patienten angehalten, auf Koffein und Nikotin vor den Visiten zu verzichten. Die jeweilige Medikation der Patienten wurde ohne Unterbrechung eingenommen. Die Visiten erfolgten an zwei Zeitpunkten zwischen 4 und 14 Tagen mit maximaler Abweichung der Tageszeit von  $\pm 2$  Stunden. Der NICOM - Monitor erhob Herzzeitvolumen (CO), COI (Herzindex), SV (Schlagvolumen), SVI (Schlagvolumenindex) an zwei Zeitpunkten, die als Hauptparameter in dieser Studie festgelegt worden sind.

## 2.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der Software R Version 4.0.3 (10.10.2020) (R Core Team (2020) <sup>48</sup> und SPSS Version 25.0, IBM <sup>49</sup> durchgeführt und durch den Statistiker Dr. Andreas Busjahn geleitet und überprüft.

### 2.4.1 Deskriptive Statistik

Es erfolgte die deskriptive statistische Analyse zur Beschreibung der beiden Kollektive mit Angabe von Variablen als absolute und relative Häufigkeiten (%), Mittelwert und Standardabweichung (Normalverteilung) oder als Median mit erstem und drittem Quartil. Gruppenunterschiede für Werte die einer Gaußschen Verteilung folgen wurden durch t-Tests berechnet. Ordinal skalierte Variable wurden durch Wilcoxon-Tests untersucht. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

### 2.4.2 Reliabilität

Zur Überprüfung der Zuverlässigkeit der Messungen durch den NICOM-Monitor an zwei Visiten wurde die Reliabilität errechnet. Die Reliabilität wurde als Test-Retest-Reliabilität mit Intraklassen-Korrelation Typ II (single random raters) nach Shrout und Fleiss berechnet und mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) angegeben <sup>50</sup>. Diese errechnet sich wie folgt:

$$ICC = \frac{MS_{zw} - MS_{err}}{MS_{zw} + (k - 1)MS_{err} + \frac{k(MS_{zwrat} - MS_{err})}{n}}$$

MS<sub>zw</sub>=Varianz zwischen den Fällen, MS<sub>err</sub>=Restvarianz, k=die Anzahl der Rater, n=Anzahl der Fälle, MS<sub>zwrat</sub>=Varianz zwischen den Ratern

Werte des ICC von 0 bis 0,2 weisen auf eine schlechte, zwischen 0,21 und 0,4 eine geringe, von 0,41 bis 0,6 auf eine moderate, zwischen 0,61 und 0,8 auf eine gute und von 0,81 bis 1,0 auf eine sehr gute Zuverlässigkeit hin, wobei 1 eine perfekte Übereinstimmung darstellt <sup>51</sup>. Das Bias wurde als Mittelwert mit Visite 2 – Visite 1 berechnet, um eventuell vorhandene systematische Fehler entdecken zu können. Zum

besseren Vergleich der Variabilitäten zwischen den kardialen Kennzahlen wurden Variationskoeffizienten basierend auf absoluten Differenzen wie folgt berechnet.

$$VarK = \sigma / \mu * 100$$

VarK=Variationskoeffizient,  $\sigma$ =Standardabweichung,  $\mu$ =Mittelwert.

### 2.4.3 Graphische Darstellung

Für die graphische Darstellung im Rahmen der Reliabilitätsanalysen wurden die Daten als Streudiagramme mit Visite 1 (V1) gegen Visite 2 (V2) mit der erwarteten Anpassung als rote Linien und geschätzter linearer sowie nichtlinearer Anpassung aufgetragen (LOESS: *Locally Weighted Scatterplot Smoothing*). Darüber hinaus wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt, die die Beziehung zwischen Differenz der Visite 1 zu Visite 2 und zu den Mittelwerten (Visite1 / Visite 2) sowie die Beziehung zwischen Differenz und Maß bei V1 darstellen, um Effekte wie der Regression zum Mittelwert zu detektieren (modifizierter Bland-Altman-Plot). Die oberen und unteren Übereinstimmungsgrenzen (LoA) wurden als Bias + - 1,96 \* SD (V2-V1) berechnet.

Die mittlere Variabilität wurde als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung der absoluten Differenzen V1-V2 angegeben. Rote unterbrochene Linien sind Übereinstimmungsgrenzen (*Limits of Agreement*, LoA), blaue Linien zeigen die lineare Anpassung.

### 2.4.4 Fallzahldiskussion

Die Fallzahlschätzung erfolgte mit folgenden Prämissen:

- Fehler erster Art =5%
- Fehler zweiter Art=20%, Power=80%

Für den Nachweis eines erwarteten Wertes der Intra-Class-Korrelation von  $\rho_1=0,8$  gegen ein als klinisch minimal notwendig angesehenes  $\rho_0=0,5$  waren 22 Probanden einzuplanen. Bei einer Dropout-Rate von 10% hätte sich die Zahl einzuschließender Probanden auf 25 erhöht.

#### 2.4.5 Explorative Statistik

Es erfolgte im Rahmen der explorativen Statistik eine multivariate Analyse bezüglich potenzieller Einflussfaktoren der Studie auf das Herzzeitvolumen unter Belastung. Die Beziehung zwischen Herzparametern und potenziellen Prädiktorvariablen wurde durch lineare Modelle berechnet. Prädiktorvariablen wurden gleichzeitig in einer multivariablen Analyse sowie separat univariabel analysiert. Der multivariable Ansatz testet, unter Rücksichtnahme aller Variablen, die einen prädiktiven Wert haben könnten, ob eine einzelne Variable einen prädiktiven Wert hat. Die univariable Analyse testet ohne Rücksichtnahme einer Einflussnahme beziehungsweise Korrelation anderer Variablen mit potenziell prädiktivem Wert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Es wurden im Rahmen der Studie 50 Probanden eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien. In die aHT Gruppe wurden 24 Patienten und in die HF-pEF Gruppe 26 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich der unter Methoden aufgezeigten Untersuchungen an zwei Visiten (V1 und V2). Alle Ergebnisse wurden in der Statistik berücksichtigt.

### 3.2 Deskriptive Statistik

Die aHT und HF-pEF Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Basischarakteristika, der laborchemischen Untersuchungen, der echokardiografischen Kriterien und Medikamenteneinnahme verglichen. Die allgemeine Übersicht wird in Tabelle 1 bis 4 dargestellt. Die Geschlechterverteilung zeigte einen Trend zu männlichen Patienten mit 58% in der aHT und 56% in der HF-pEF Gruppe. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ) bezüglich des Alters der Patienten. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 64 Jahre. In der aHT Gruppe waren die Patienten im Durchschnitt 10 Jahre jünger als die Patienten der HF-pEF Gruppe mit 59 zu 69 Jahre (Abbildung 5). In der HF-pEF Gruppe zeigte der Großteil der Probanden mäßige Herzinsuffizienz-Symptomatik mit belastungsabhängiger Dyspnoe bei mittelschwerer Belastung, NYHA II (63%). Neben der klinischen Herzinsuffizienz-Symptomatik kamen zur Unterscheidung der aHT und HF-pEF Gruppe zum einen strukturelle Veränderungen des Herzens mit einem dilatierten linken Atrium, LAVI 22 ml/m<sup>2</sup> in der aHT und 36 ml/m<sup>2</sup> in der HF-pEF Gruppe ( $p = 0,001$ ) (Abbildung 7) sowie einem signifikant niedrigeren  $\epsilon$  medial ( $p = 0,003$ ) und laborchemische Unterschiede mit im Durchschnitt erhöhten NT-proBNP von 266 pg/ml in der HF-pEF Gruppe gegenüber 62 pg/ml in der aHT Gruppe signifikant ( $p = 0,001$ ) zum Tragen (Abbildung 8). Die LVEF war bei beiden Gruppen in einem Normbereich, das heißt  $> 55\%$ , jedoch signifikant niedriger in der HF-pEF Gruppe (0,047). Weitere echokardiografische Parameter sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Die Probanden beider Gruppen waren bis auf einen geringen Anteil Nichtraucher, Raucher 8% der aHT und 7% der HF-pEF Gruppe. 50% der aHT und 41% der HF-pEF Gruppe waren niemals Raucher. Bezüglich des Body Mass Index stellte sich kein signifikanter Unterschied dar ( $p = 0,392$ ) (Abbildung 9). Die Gehstrecke der Sechsminuten-Gehtests ergab eine signifikant ( $p = 0,001$ ) kürzere Strecke bei den Patienten mit HF-pEF im Vergleich zu der aHT Gruppe (Abbildung 6). Der systolische Blutdruck zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Der diastolische RR war jedoch signifikant niedriger an Visite 1 ( $p = 0,001$ ) (Abbildung 10). An Visite 2 wurde stellte sich keine Signifikanz dar.

Eine Übersicht der laborchemischen Parameter ist in Tabelle 3 dargestellt. Es zeigte sich eine signifikante Differenz in Bezug auf die Cholesterin-Werte, insbesondere die LDL-Werte der HF-pEF Patienten waren signifikant niedriger ( $p=0,007$ ) (Abbildung 19 und 20). Ursächlich hierfür scheint die signifikant häufigere Einnahme von Statinen in der HF-pEF Gruppe zu sein ( $p=0,016$ ). Weiterhin stellte sich der HbA1c in der HF-pEF Gruppe als signifikant niedriger dar, jedoch nicht als klinisch relevant ( $p=0,026$ ) (Abbildung 11). Die Patienten in der HF-pEF Gruppe wiesen eine signifikant niedrigere GFR auf, entsprechend einer Niereninsuffizienz Stadium II, auf ( $p=0,023$ ). Der Kreatinin-Wert stellte sich nicht signifikant unterschiedlich dar (Abbildung 13 und 14). Zusammenfassend befanden sich mehr Patienten mit einer Niereninsuffizienz in der HF-pEF Gruppe. Weiterhin wurde ein signifikant höherer CK-MB Spiegel bei den HF-pEF Patienten laborchemisch nachgewiesen ( $p=0,002$ ). Die CK-MB Werte befanden sich jedoch in beiden Gruppen im Normbereich mit  $< 24$  U/l (Abbildung 12). Ein größerer myokardialer Schaden ist hierdurch nicht ableitbar. Der Hämoglobinwert befand sich bei beiden Gruppen im Mittel im Normbereich, jedoch ließ sich auch hier ein klinisch nicht relevanter niedrigerer Wert bei den Patienten mit HF-pEF nachweisen ( $p=0,018$ ) (Abbildung 16). Auch der MCHC erschien signifikant niedriger ( $p = 0,028$ ), der EDV signifikant höher ( $p=0,002$ ) in der HF-pEF Gruppe (Abbildung 17 und 18). Klinisch relevante Anämien wurden durch das Studienprotokoll ausgeschlossen. Der Kalium-Spiegel war signifikant höher in der HF-pEF Gruppe jedoch noch im Normbereich (Abbildung 15). Auch hieraus ergab sich keine klinische Relevanz.



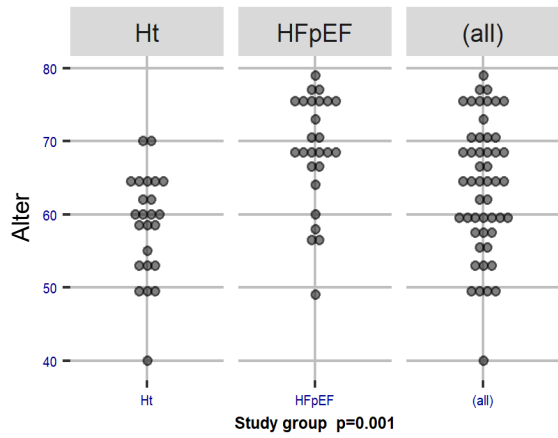


Abbildung 5 Verteilung des Alters (Jahre)

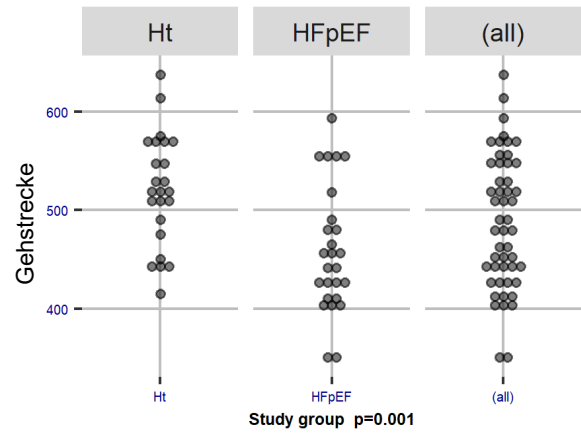


Abbildung 6 Verteilung der Gehstrecke (m)

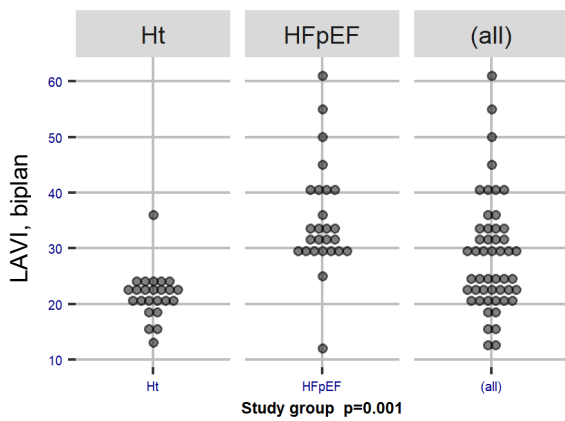


Abbildung 7 Verteilung des LAVI, biplane (ml/m<sup>2</sup>)

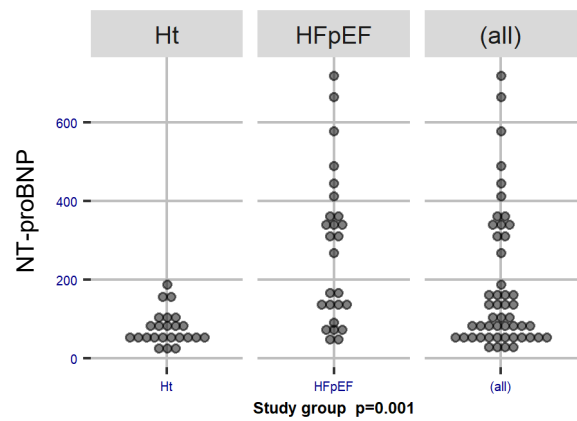


Abbildung 8 Verteilung des Nt-pro-BNP (pg/ml)

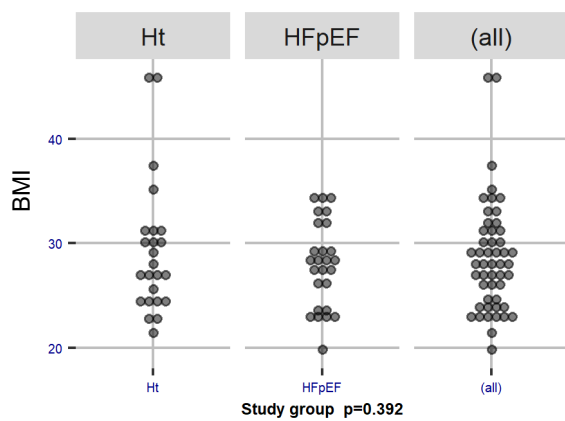


Abbildung 9 Verteilung des BMI (kg/m<sup>2</sup>)

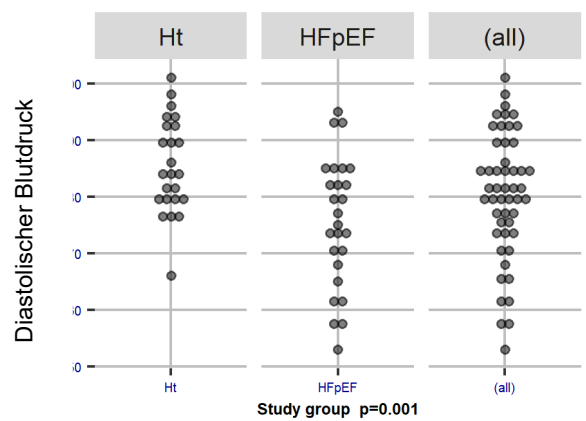


Abbildung 10 Verteilung des diastolischen Blutdrucks (mmHg)

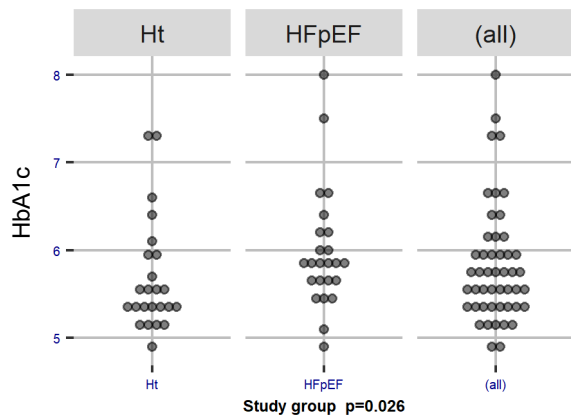


Abbildung 11 Verteilung des HbA1c (%)

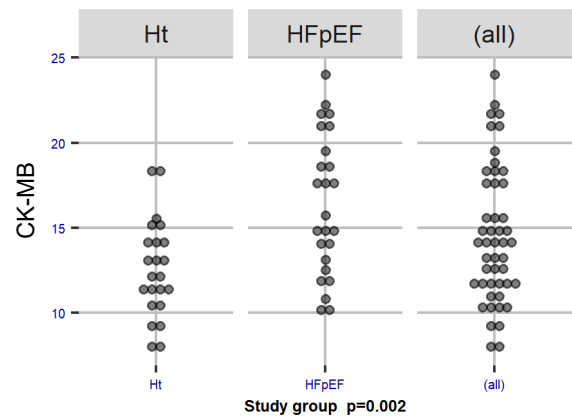


Abbildung 12 Verteilung der CK-MB (U/l)

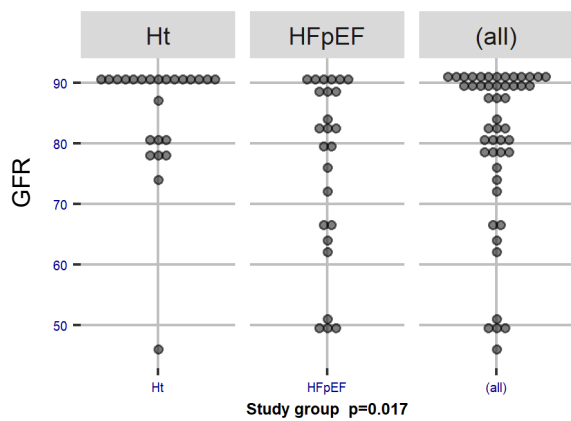


Abbildung 13 Verteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (ml/min)

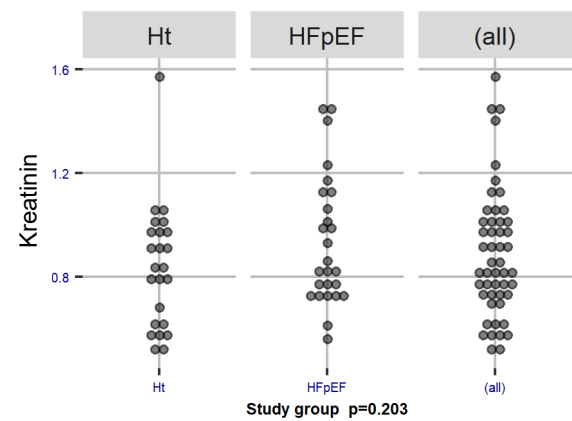


Abbildung 14 Verteilung des Kreatinin (mg/dl)

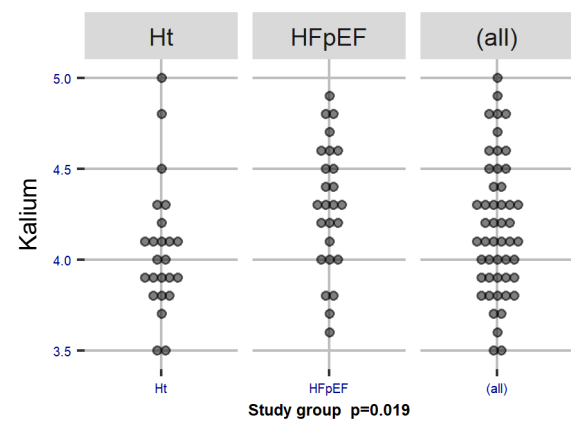


Abbildung 15 Verteilung des Kaliums (mmol/l)

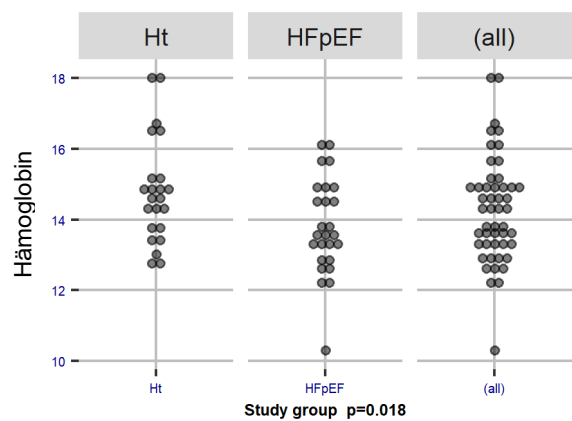


Abbildung 16 Verteilung des Hämoglobins (g/dl)

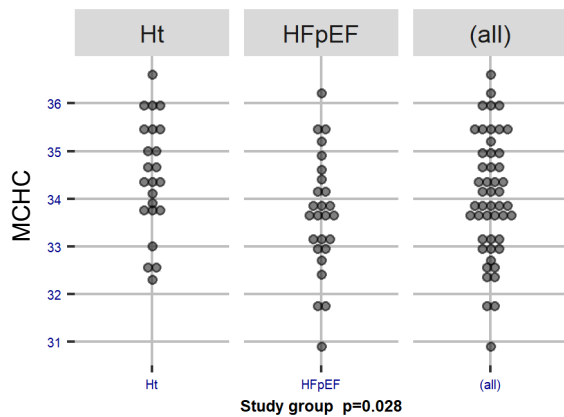


Abbildung 17 Verteilung des MCHC (g/dl)

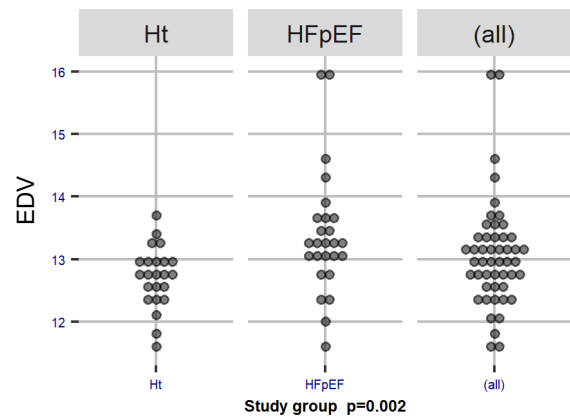


Abbildung 18 Verteilung des EDV (%)

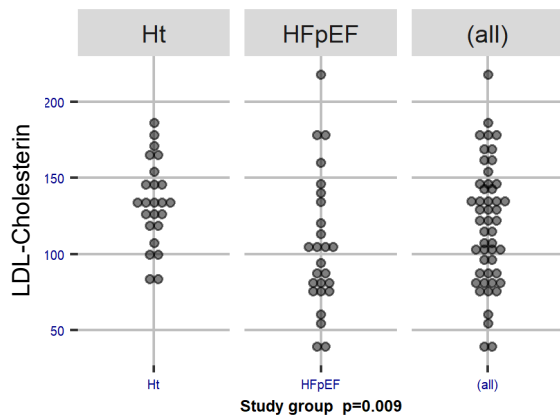


Abbildung 19 Verteilung des LDL-Cholesterins (mg/dl)

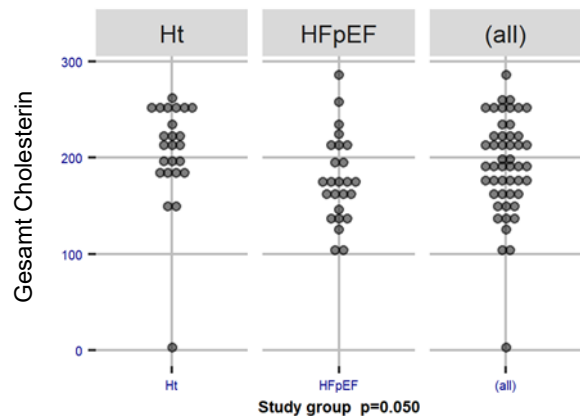


Abbildung 20 Verteilung des Gesamt-Cholesterins (mg/dl)

Die gesamte Medikamenten-Anamnese ist in Tabelle 4 aufgeschlüsselt. Ein signifikanter Unterschied bestand in der Beta - Blocker Einnahme zwischen den beiden Gruppen mit 74% in der HF-pEF Gruppe zu 29% in der aHT Gruppe. Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Eine Übersicht der erhobenen Variablen des NICOM-Monitors findet sich in Tabelle 5 und Tabelle 6. Die Patientenkollektive unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Herzzeitvolumens bei Visite 1 sowohl in Ruhe ( $p=0,013$ ) (Abbildung 21 und 22) sowie bei maximaler Belastung ( $p= 0,010$ ) (Abbildung 23 und 24). Bei Visite 2 war ein Trend ersichtlich bezüglich des CO in Ruhe, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,091$ ). Diese wurde jedoch bei Belastung erreicht ( $p=0,046$ ). Der COI bei Visite 1 erreichte ebenso in Ruhe und unter Belastung einen signifikanten Unterschied (COI in Ruhe  $p=0,009$ , COI bei maximaler Belastung  $0,010$ ). Bei Visite 2 stellte sich wieder ein

Trend dar, der in Ruhe und unter Belastung keine Signifikanz erreichte. Das ermittelte SV und der SVI unter maximaler Belastung zeigte keinen signifikanten Unterschied zu beiden Gruppen an beiden Zeitpunkten. Die maximal erreichte Herzfrequenz sowie die maximale erreichte Arbeitsbelastung (Abbildung 27 und 28) erreichte eine Signifikanz mit niedrigerer HR ( $p=0,001$ ) und niedrigerer erreichter Arbeitsbelastung an beiden Visiten in der HF-pEF Gruppe. Eine Belastungsintoleranz wurde bei der HF-pEF Gruppe erwartet, der Mechanismus, der diese unterhält, kann zum großen Teil einer chronotropen Inkompetenz zugerechnet werden. Die chronotrope Inkompetenz ist die Unfähigkeit der HF-pEF Patienten, die Herzfrequenz an einen erhöhten metabolischen Stress anzupassen. Eine weiter vorgeschlagene Definition ist die Unfähigkeit, die altersentsprechende maximale oder submaximale Herzfrequenz unter Belastung zu erreichen. Dies stellte sich auch in dieser Studie dar. Die signifikant höhere Rate an Patienten die einen Beta – Blocker einnahmen, könnte die chronotrope Inkompetenz augmentiert haben. Da das SV keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erreichte, kann das niedrigere CO der HF-pEF Patienten in dieser Studie auf die niedrigere erreichte Herzfrequenz unter Belastung beziehungsweise auf die chronotrope Inkompetenz zurückzuführen sein<sup>52-54</sup>. Die chronotrope Inkompetenz in dieser Studie wurde wie folgt errechnet:

$$\text{Chronotrope Inkompetenz} = \frac{HR_{max}}{(220 - \text{Alter})} * 100$$

HRmax: maximal erreichte Herzfrequenz

Die errechnete chronotrope Inkompetenz beschreibt den erreichten Prozentsatz der erwarteten altersadaptierten Zielherzfrequenz. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der HF-pEF Gruppe im Vergleich zur aHT Gruppe konnten ihre altersadaptierte Zielherzfrequenz nicht erreichen ( $p=0,001$ ) (Abbildung 25 und 26).

Während der Spiroergometrie ergab sich ein zu erwartender signifikanter Unterschied in der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) an beiden Visiten (Abbildung 29 und 30). Ein  $VO_{2max} > 20$  ml/kg/min wurde durch das Studienprotokoll ausgeschlossen.

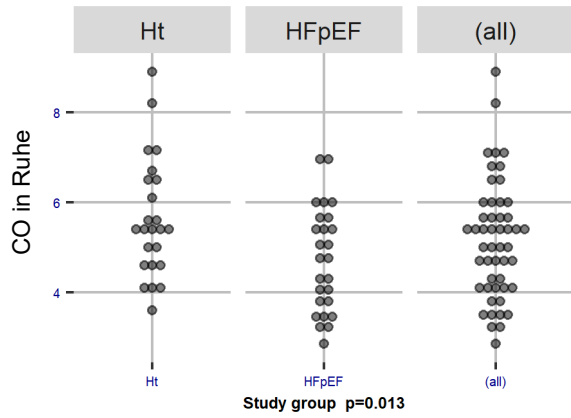


Abbildung 21 Verteilung CO (l/min) in Ruhe an Visite 1

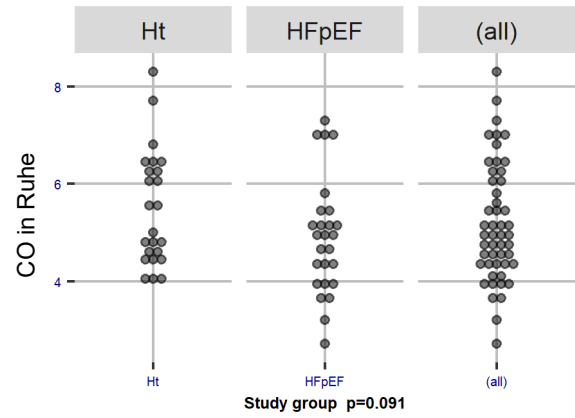


Abbildung 22 Verteilung CO (l/min) in Ruhe an Visite 2

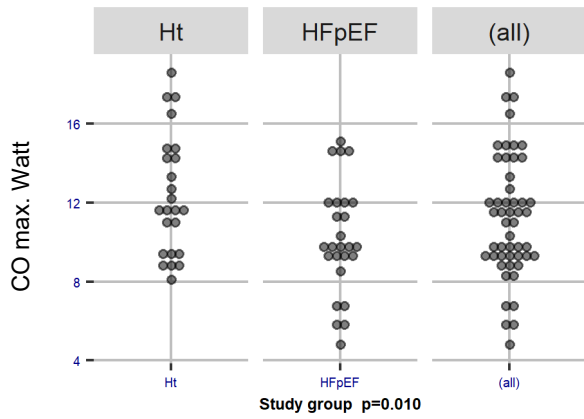


Abbildung 23 Verteilung CO (l/min) bei maximaler Belastung an Visite 1

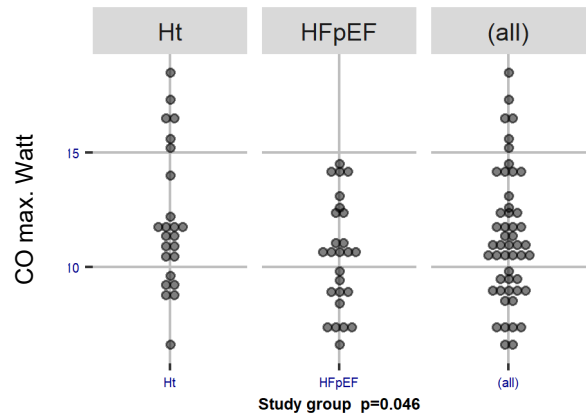


Abbildung 24 Verteilung CO (l/min) bei maximaler Belastung an Visite 2

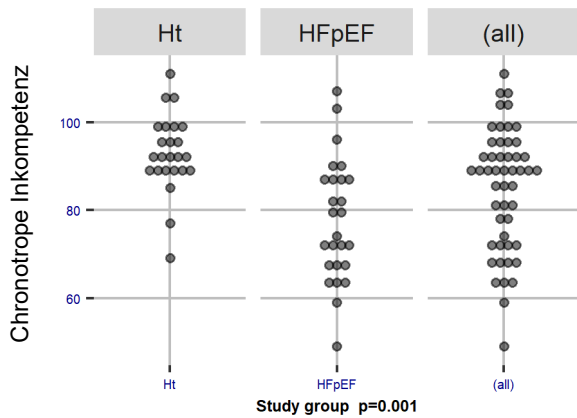


Abbildung 25 Chronotrope Inkompetenz (%) Visite 1

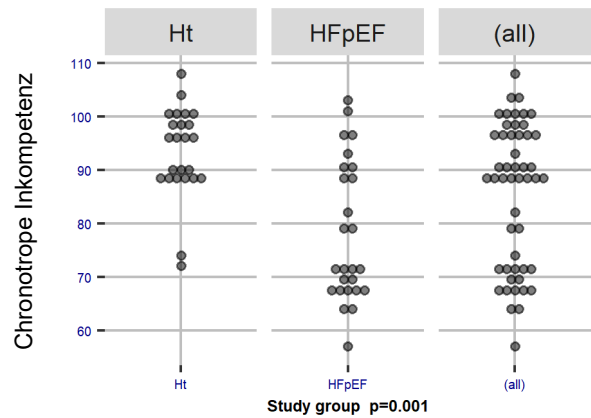


Abbildung 26 Chronotrope Inkompetenz (%) Visite 2

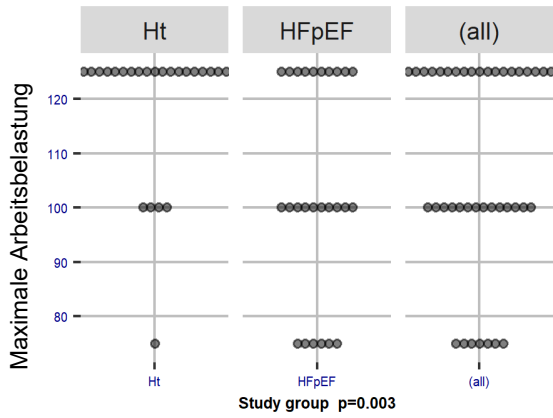


Abbildung 27 Maximale Arbeitsbelastung (Watt) Visite 1

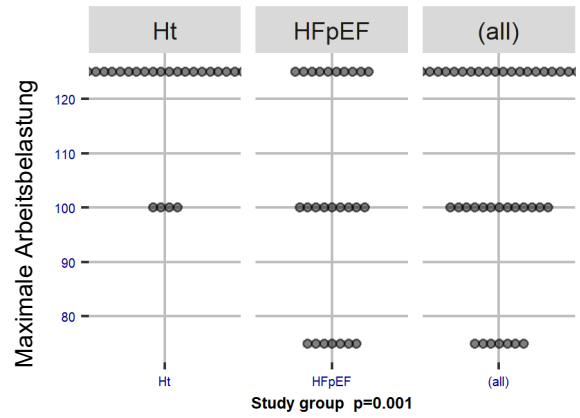


Abbildung 28 Maximale Arbeitsbelastung (Watt) Visite 2

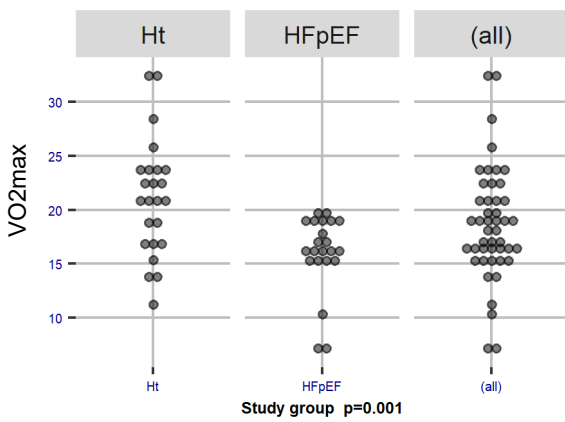


Abbildung 29 Maximale Sauerstoffaufnahme (ml/kg/min) Visite 1

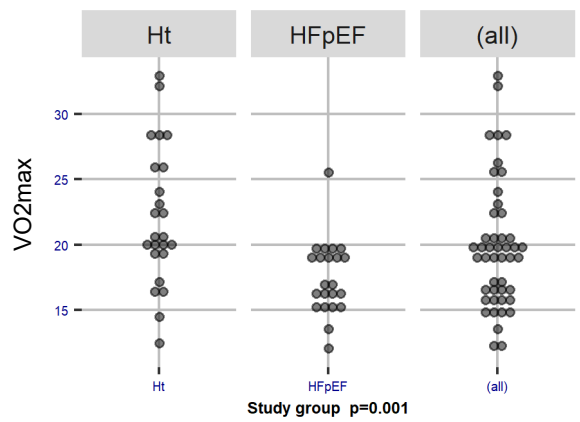


Abbildung 30 Maximale Sauerstoffaufnahme (ml/kg/min) Visite 2

Variable		Gesamter Durchschnitt	aHT	HFpEF	p-Wert
Geschlecht	männlich	29 (57%)	14 (58%)	15 (56%)	1.000
	weiblich	22 (43%)	10 (42%)	12 (44%)	
Alter (Jahre)		64±9	59±7	69±8	0.001
NYHA	I	-	-	6 (22%)	-
	II			17 (63%)	
	III			4 (15%)	
Raucher		4 (8%)	2 (8%)	2 (7%)	0.831

Tabelle 1 Basischarakteristika.

Die Variablen sind mit der Anzahl oder Anzahl in Prozent (n in %) oder mit Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Echokardiografische Parameter	Gesamter Durchschnitt	aHT	HF-pEF	p-Wert
LVEF (%)	60±5	62±6	59±5	0.047
LAVi, biplan (ml/m <sup>2</sup> )	29±10	22±4	36±10	0.001
E/é	12±5	11±2	13±6	0.063
E´medial (cm/s)	6.9±2.7	8.1±2.0	5.9±2.9	0.003
E/A	1.1±0.7	1.0±0.4	1.2±0.8	0.287
LVMI, biplan (g/m <sup>2</sup> )	90±24	88±21	92±26	0.532

Tabelle 2 Echokardiografische Parameter.

Die Variablen sind mit Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Laborwerte	Gesamter Durchschnitt	Arterielle Hypertonie	HF-pEF	p- Wert
Natrium (mmo/l)	141±3	142±3	140±3	0.048
Kalium (mmo/l)	4.18±0.37	4.05±0.35	4.29±0.35	0.019
Kreatinin (mg/dl)	0.84 (0.73/1.01)	0.835 (0.61/0.97)	0.84 (0.74/1.12)	0.203
GFR (ml/min)	80.5±13.3	85.1±10.1	76.1±14.7	0.017
GOT (U/l)	3.22±0.28	3.23±0.34	3.21±0.22	0.796
GPT(U/l)	3.21±0.38	3.26±0.43	3.16±0.33	0.344
Gamma GT (U/l)	3.37±0.72	3.45±0.78	3.29±0.67	0.430
NT- pro BNP (pg/ml)	98 (55/303)	61.5 (42.0/94.9)	284 (123/372)	0.001
Gesamt Cholesterin (mg/dl)	191±51	206±54	177±45	0.050
HDL Cholesterin (mg/dl)	4.04±0.37	4.10±0.40	3.99±0.33	0.313
LDL Cholesterin (mg/dl)	119±40	134±28	105±44	0.009
Triglyceride (mg/dl)	4.83±0.68	4.82±0.85	4.84±0.47	0.924
CK (U/l)	96 (69/160)	119 (73/169)	92 (67/132)	0.386
CK-MB (U/l)	14.0 (11.5/17.6)	12.3 (10.6/14.3)	15.7 (12.9/19.9)	0.002
Harnsäure (mg/dl)	5.68±1.25	5.72±1.26	5.64±1.27	0.833
Haemoglobin (g/dl)	14.3±1.5	14.8±1.5	13.8±1.4	0.018
Erythrozyten (mio/µl)	4.74±0.52	4.83±0.56	4.66±0.47	0.247
MCH (pg)	30.2±1.9	30.7±1.9	29.7±1.8	0.052
MCHC (g/dl)	34.0±1.3	34.5±1.2	33.7±1.2	0.028
MCV (fl)	88.1±5.9	88.0±7.7	88.2±3.9	0.910
MPV (fl)	10.5±0.9	10.6±1.0	10.4±0.8	0.377
EVB (%)	13.0 (12.6/13.3)	12.8 (12.4/12.9)	13.2 (13.0/13.6)	0.002
Leukozyten(Zellen/nl)	7.09±1.77	6.91±1.83	7.24±1.73	0.526
Thrombozyten (Zellen/nl)	246±81	249±46	244±104	0.852
Haematokrit (%)	0.42 (0.39/0.44)	0.42 (0.41/0.44)	0.41 (0.38/0.44)	0.116
HBA1c (%)	5.70 (5.40/6.06)	5.45 (5.30/5.96)	5.80 (5.60/6.20)	0.026
TSH (µIU/ml)	0.99 (0.79/1.67)	1.36 (0.86/2.06)	0.89 (0.74/1.17)	0.084
Albumin (mg/dl)	45.3±3.2	46.2±2.9	44.5±3.3	0.056

Tabelle 3 Laborchemische Untersuchungen.

Die Variablen sind mit Mittelwert ± Standardabweichung oder Median mit ersten und dritten Quartil angegeben.



<b>Mediakamentengruppe</b>	<b>Gesamt</b>	<b>aHT</b>	<b>HFpEF</b>	<b>p - Wert</b>
ACE-Hemmer	21 (42%)	9 (38%)	12 (46%)	0.578
Betablocker	26 (52%)	7 (29%)	19 (73%)	0.004
Statine	15 (30%)	3 (12%)	12 (46%)	0.014
Antidiabetika	11 (22%)	4 (17%)	7 (27%)	0.501
Aspirin	13 (26%)	3 (12%)	10 (38%)	0.054
Calciumkanal-Antagonisten	11 (22%)	4 (17%)	7 (27%)	0.501
Diuretika	19 (38%)	7 (29%)	12 (46%)	0.255

Tabelle 4 Medikamenteneinnahme.

Die Variablen sind mit der Anzahl und Anzahl in Prozent angegeben.

Visite 1	Gesamt	aHT	HFpEF	p - Wert
CO in Ruhe (l/min)	5.2±1.3	5.6±1.3	4.7±1.2	0.013
CO bei max. Watt (l/min)	11±3	12±3	10±3	0.010
COI in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	2.6±0.5	2.8±0.5	2.4±0.4	0.009
COI bei max. Watt (l/min/m <sup>2</sup> )	5.7±1.3	6.1±1.2	5.2±1.2	0.010
SV bei max. Watt (ml)	94±25	94±26	95±24	0.973
SVI bei max Watt (ml/m <sup>2</sup> )	48±10	47±11	49±10	0.468
RR systolisch (mmHg)	132±16	132±9	132±20	0.936
RR diastolisch (mmHg)	80±11	86±8	76±11	0.001
HR bei max. Watt (min-1)	120±21	133±16	108±18	0.001
Maximale Arbeitsbelastung (Watt)	111±18	119±13	104±20	0.003
Chronotrope Inkompetenz	85±14	93±9	78±14	0.001

Tabelle 5 NICOM-Auswertung Visite 1.

Die Variablen sind mit Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Visite 2	Gesamt	aHT	HFpEF	p - Wert
CO in Ruhe (l/min)	5.2±1.2	5.5±1.2	4.9±1.2	0.091
CO bei max. Watt (l/min)	11±3	12±3	11±2	0.046
COI in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	2.6±0.5	2.7±0.5	2.5±0.5	0.161
COI bei max. Watt (l/min/m <sup>2</sup> )	5.7±1.2	6.0±1.2	5.5±1.1	0.103
SV bei max. Watt (ml)	96±23	94±29	97±17	0.631
SVI bei max Watt (ml/m <sup>2</sup> )	49±10	47±12	51±7	0.141
RR systolisch (mmHg)	133±16	129±15	136±16	0.122
RR diastolisch (mmHg)	80±10	81±12	78±8	0.333
HR bei max. Watt (min-1)	119±21	131±15	108±20	0.001
Maximale Arbeitsbelastung	112±18	121±10	103±20	0.001
Chronotrope Inkompetenz	86±13	93±8	78±13	0.001

Tabelle 6 NICOM-Auswertung Visite 2.

Die Variablen sind mit Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

### 3.3 Reliabilitätsanalysen

In dem gesamten Studienkollektiv, aHT und HF-pEF Gruppe, konnte eine moderate bis gute Test-Retest-Reliabilität bei allen Variablen der NICOM-Messung festgestellt werden. Das CO unter maximaler Belastung erzielte einen ICC = 0,715. Bei dem SV lag der ICC bei 0,699, für den SVI betrug der ICC = 0,699 und für das COI ICC= 0,557. Die Herzfrequenz bei maximaler Belastung sowie die maximale Arbeitsbelastung wurden in dieser Gruppe wie in der aHT Gruppe mit sehr guter Reproduzierbarkeit erreicht. Das berechnete Bias konnte einen systematischen Fehler ausschließen. Der Variationskoeffizient bietet mittels Normierung der Varianz eine bessere Übersicht über die Messvarianz der einzelnen Parameter. Das errechnete Bias konnte einen systematischen Fehler ausschließen. Die zusammenfassende Übersicht ist in Tabelle 7 abgebildet.

Zur grafischen Aufbereitung wurden die Rohdaten an den beiden Visitenzeitpunkten miteinander verbunden. Abbildung 31 zeigt dies für das CO, Abbildung 32 für die SV-Messungen. Abbildung 33 stellt den Bland-Altman-Plot für das CO und Abbildung 34 den Bland-Altman Plot für das SV unter maximaler Belastung dar. Hier wurden die gesamten Mittelwerte dem Delta gegenübergestellt. Bei beiden Diagrammen erkennt man grafisch eine gute Annäherung der linearen und nicht-linearen Anpassung. Die Fehlergröße des Deltas erscheint konstant für alle Messbereiche des CO und SV.

In Abbildung 35 und 36 ist jeweils ein modifizierter Bland-Altman-Plot für das CO und SV abgebildet. Hier steht das CO beziehungsweise das SV an maximaler Belastung an Visite 1 dem Delta beider Visiten gegenüber. In der optischen Kontrolle lässt sich ein Trend für größere Fehler bei größeren Messwerten für das CO erkennen. Das SV erscheint mit guter Annäherung der nicht-linearen Anpassung an die lineare Anpassung.

In der Abbildung 37 und 38 wird das CO und das SV bei maximaler Belastung an der Visite 1 der Visite 2 des gesamten Patientenkollektives gegenübergestellt, wieder lässt sich optisch eine konstante Fehlergröße über alle Messbereiche erkennen.

Die Abbildung 39 und 40 stellt die Aufschlüsselung der aHT und der HF-pEF Gruppe dar. Man erkennt in der HF-pEF Gruppe eine größere Schwankung bei den niedrigen und hohen Messwerten sowohl für das CO und das SV bei maximaler Belastung in der nicht-linearen Anpassung.

In der Abbildung 41 und 42 wird dem Mittelwert der CO- beziehungsweise der SV-Messung bei maximaler Belastung das Delta gegenübergestellt. Die aHT und HF-pEF Gruppe sind aufgeschlüsselt. Optisch lässt sich ein größeres Delta der niedrigen und der hohen Messwerte des CO sowie des SV in der HF-pEF Gruppe erkennen. In der aHT Gruppe erscheint ein relatives gleichmäßigeres Delta über alle Messwertgrößen des CO und des SV bei maximaler Belastung.

	n	Visite 1	Visite 2	Bias	Absolutes delta	Vark	ICC	ICC CI
CO max. Watt (l/min)	50	11.2±3.1	11.3±2.8	0.1±2.3	1.7±1.5	86	0.715	0.55..0.83
COI bei max. Watt (l/min/m <sup>2</sup> )	50	5.7±1.3	5.7±1.2	0.06±1.16	0.87±0.77	89	0.557	0.33..0.72
SV bei max. Watt (ml)	50	94±25	96±23	1±19	14±13	90	0.699	0.53..0.82
SVI bei max. Watt (ml/m <sup>2</sup> )	50	48±10	49±10	0.8±9.5	7.0±6.4	91	0.533	0.3..0.7
HR bei max. Watt (min <sup>-1</sup> )	50	120±21	119±21	-1±12	8±9	101	0.840	0.74..0.91
Maximale Arbeitsbelastung (Watt)	50	111±18	112±18	0.5±10.7	4.5±9.7	216	0.833	0.72..0.9

Tabelle 7 ICC Ergebnisse der NICOM-Auswertung für das gesamte Kollektiv.

Angegeben mit Mittelwert ± Standardabweichung. CO max. Watt: Herzzeitvolumen bei maximaler Belastung, CI max. Watt: Herzindex bei maximaler Belastung, SV max. Watt: Schlagvolumen bei maximaler Belastung, SVI max. Watt: Schlagvolumenindex bei maximaler Belastung, dXdT max Watt: Maximaler aortaler Blutfluss bei maximaler Belastung, SVV max. Watt: Schlagvolumenvariation bei maximaler Belastung, HR max. Watt: Herzfrequenz bei maximaler Belastung, Vark: Variationskoeffizient in Prozent.

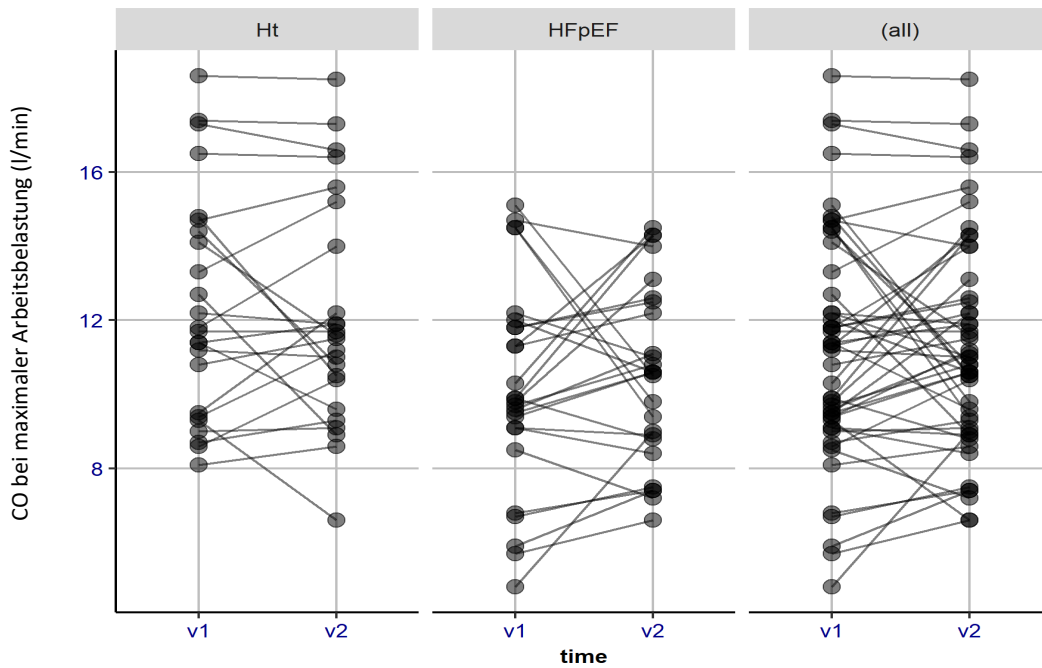


Abbildung 31 CO-Messungen (l/min) bei maximaler Belastung an Visite 1 und Visite 2.

HT = Arterielle Hypertonie Gruppe, HF-pEF = Gruppe mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, CO\_maxWatt = Herzzeitvolumen bei maximaler Arbeitsbelastung, V1 = Visite 1, V2 = Visite 2, all = gesamtes Patientenkollektiv

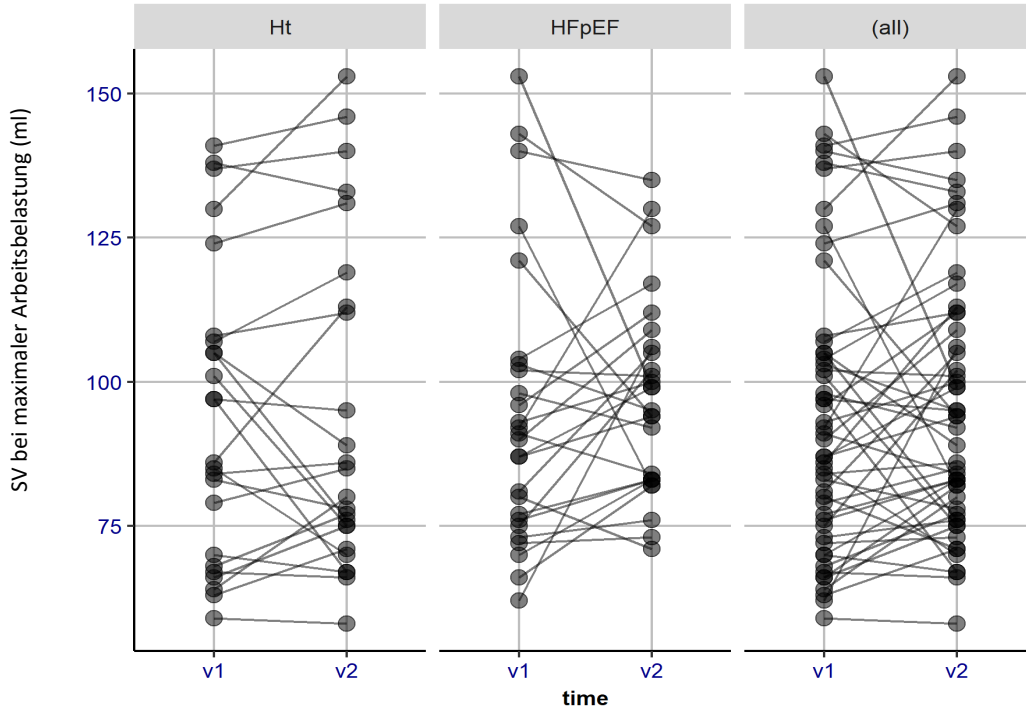


Abbildung 32 SV-Messungen (ml) bei maximaler Belastung an Visite 1 und Visite 2.

HT = Arterielle Hypertonie Gruppe, HF-pEF = Gruppe mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, CO\_maxWatt = Herzzeitvolumen bei maximaler Arbeitsbelastung, V1 = Visite 1, V2 = Visite 2, all = gesamtes Patientenkollektiv

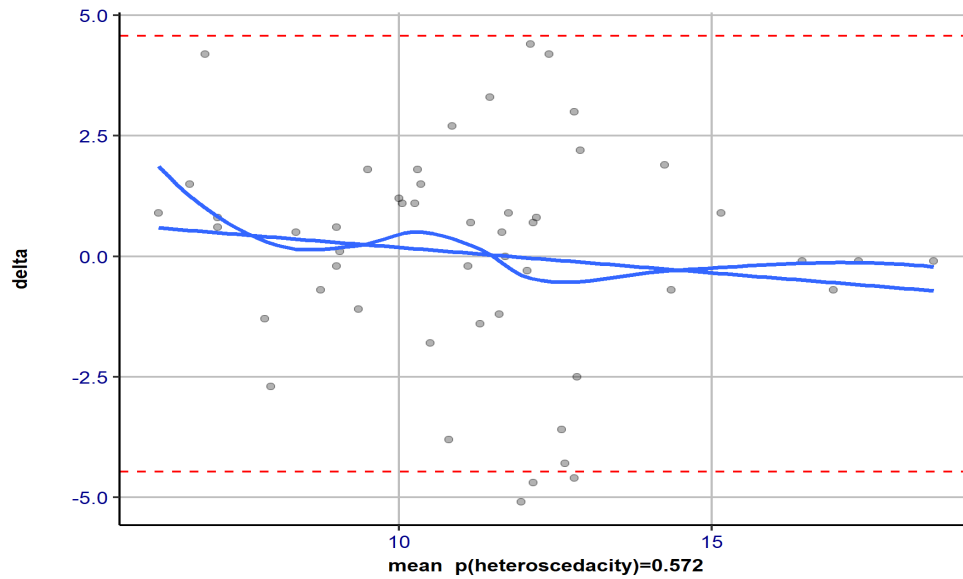


Abbildung 33 Bland-Altman-Plot für das CO bei maximaler Belastung für alle Gruppen.  
 Y-Achse: Delta für das Herzzeitvolumen (CO) an Visite 2 - Visite 1. X-Achse: Mittelwert des CO (l/min) von Visite 1 und Visite 2. Rote unterbrochene Linien = Übereinstimmungsgrenzen (LoA = Limits of Agreement) berechnet als Bias  $\pm$  1,96 \* SD (V2-V1). Blaue gerade Linie = lineare Anpassung, geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung.

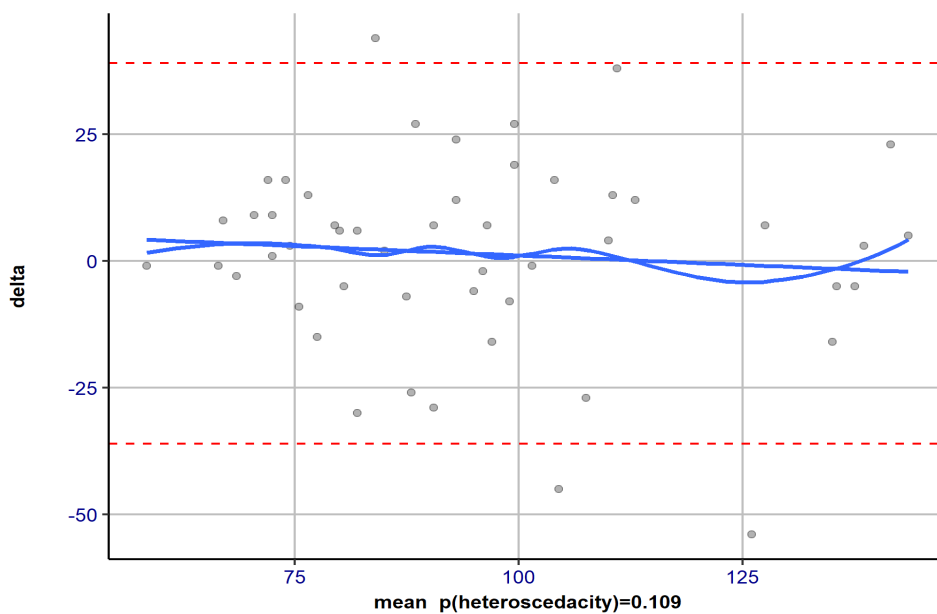


Abbildung 34 Bland-Altman-Plot für das SV bei maximaler Belastung für alle Gruppen.  
 Y-Achse: Delta für das Schlagvolumen (SV) an Visite 2 - Visite 1. X-Achse: Mittelwert des SV (ml) von Visite 1 und Visite 2. Rote unterbrochene Linien: Übereinstimmungsgrenzen (LoA = Limits of Agreement) berechnet als Bias  $\pm$  1,96 \* SD (V2-V1). Blaue gerade Linie = lineare Anpassung, geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung.

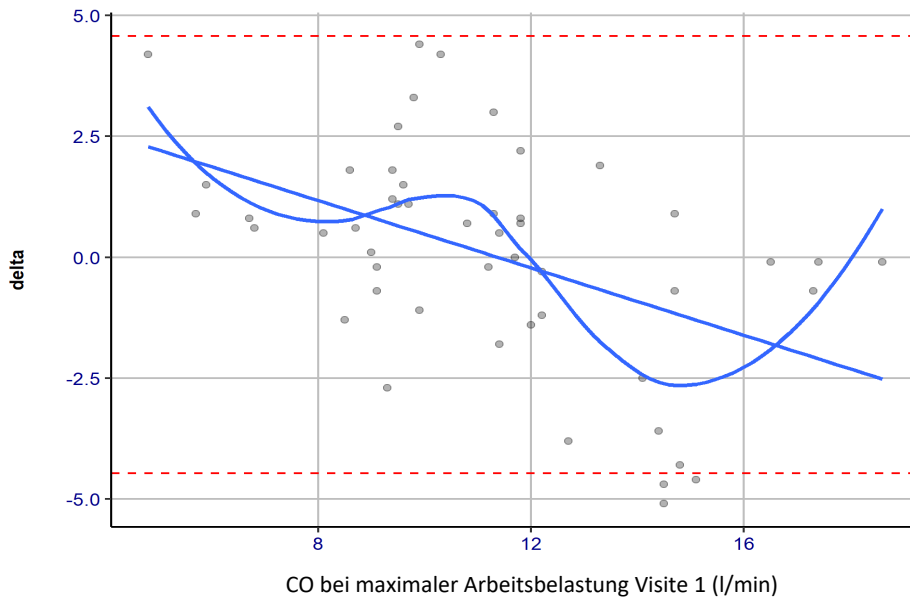


Abbildung 35 Modifizierter Bland-Altman-Plot für das CO bei maximaler Belastung für alle Gruppen.  
 Y-Achse: Delta des Herzzeitvolumens (CO) an Visite 2 - Visite 1, x-Achse: Maß des Herzzeitvolumens (l/min) bei maximaler Belastung an Visite 1. Rote unterbrochene Linien = Übereinstimmungsgrenzen (LoA = Limits of Agreement) berechnet als  $\text{Bias} \pm 1,96 * \text{SD} (V2-V1)$ . Blaue gerade Linie = lineare Anpassung, Geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung.

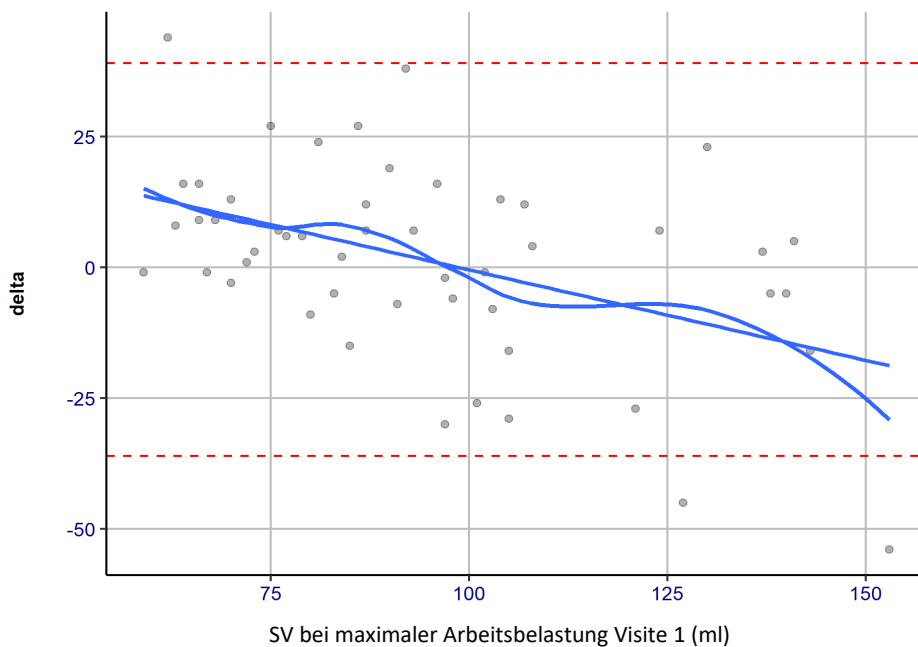


Abbildung 36 Modifizierter Bland-Altman-Plot für das SV bei maximaler Belastung für alle Gruppen.  
 Y-Achse: Delta des Schlagvolumens (SV) an Visite 2 - Visite 1, x-Achse: Maß des Schlagvolumens (ml) bei maximaler Belastung an Visite 1. Rote unterbrochene Linien = Übereinstimmungsgrenzen (LoA = Limits of Agreement) berechnet als  $\text{Bias} \pm 1,96 * \text{SD} (V2-V1)$ . Blaue gerade Linie = lineare Anpassung, Geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung.

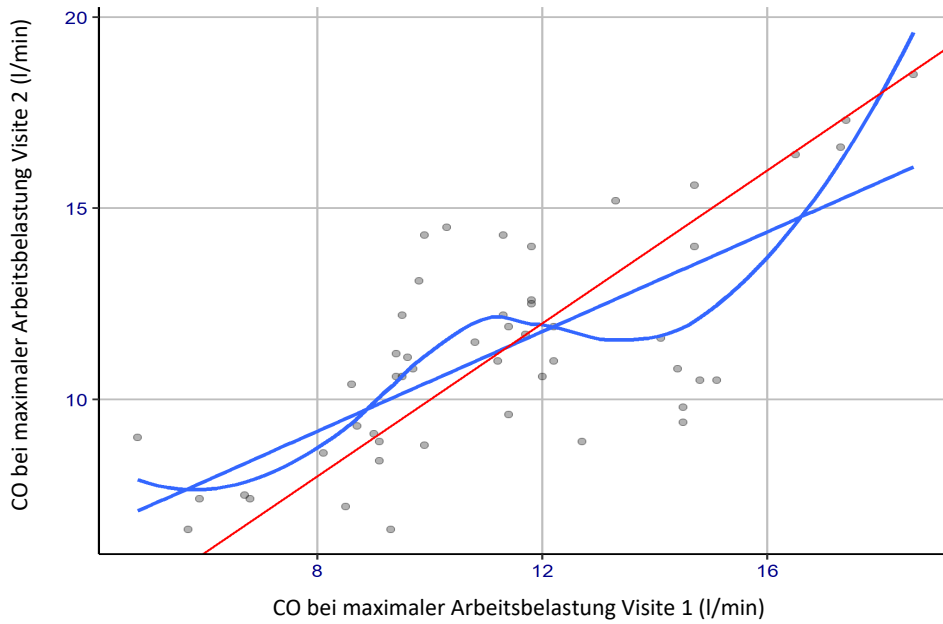


Abbildung 37 Bland-Altman-Plot für das CO an Visite 1 und Visite 2 für alle Gruppen.

Y-Achse: CO (l/min) an Visite 2 (V2) bei maximaler Belastung. X-Achse: CO (l/min) an Visite 1 (V2) bei maximaler Belastung. Rote Linie = erwartete Anpassung, Gerade blaue Linie = lineare Anpassung. Geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung.

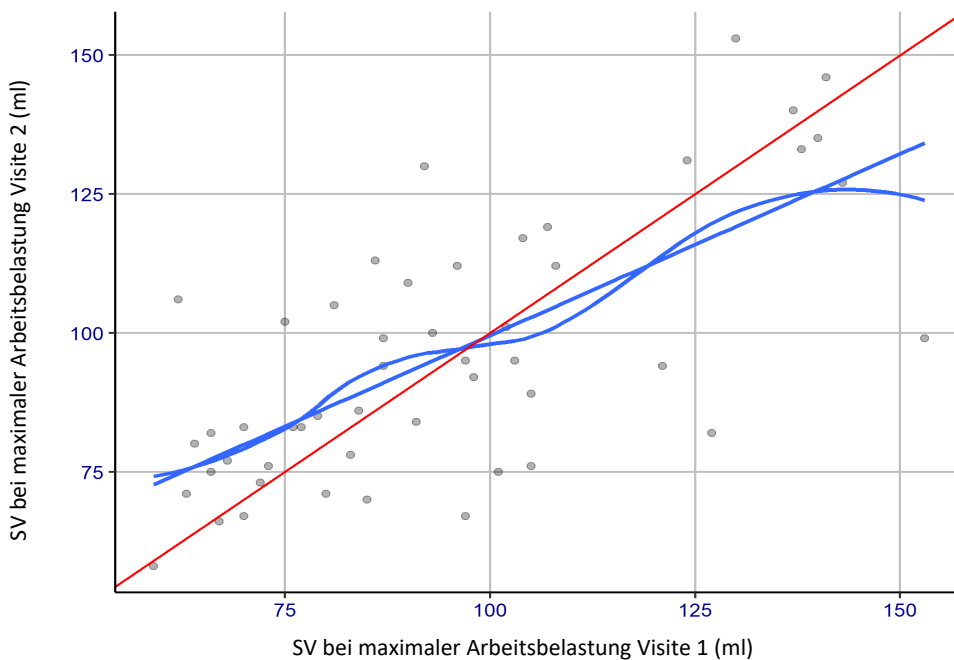


Abbildung 38 Bland-Altman-Plot für das SV an Visite 1 und Visite 2 für alle Gruppen.

Y-Achse: SV (ml) an Visite 2 (V2) bei maximaler Belastung. X-Achse: SV (ml) an Visite 1 (V2) bei maximaler Belastung. Rote Linie = erwartete Anpassung, Gerade blaue Linie = lineare Anpassung. Geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung.



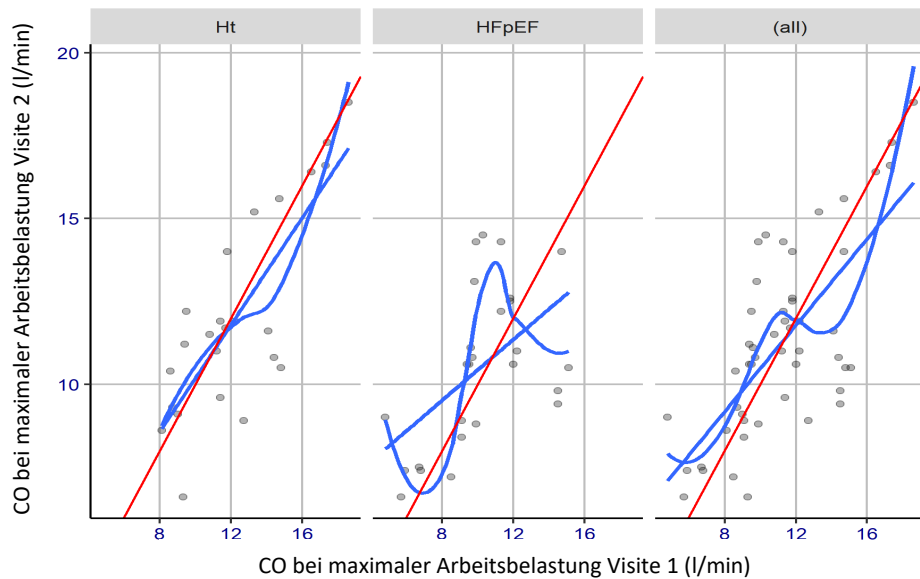


Abbildung 39 Bland-Altman-Plot für das CO an Visite 1 und Visite 2 für die einzelnen Gruppen.

Y-Achse: Herzzeitvolumen (CO in l/min) an Visite 2 unter maximaler Belastung. X-Achse: CO an Visite 2 unter maximaler Belastung. Rote Linie: erwartete Anpassung, Gerade blaue Linie = lineare Anpassung. Geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung. Ht = Gruppe mit arterieller Hypertonie, HFpEF = Gruppe mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion, (all) = Gesamtes Patientenkollektiv.

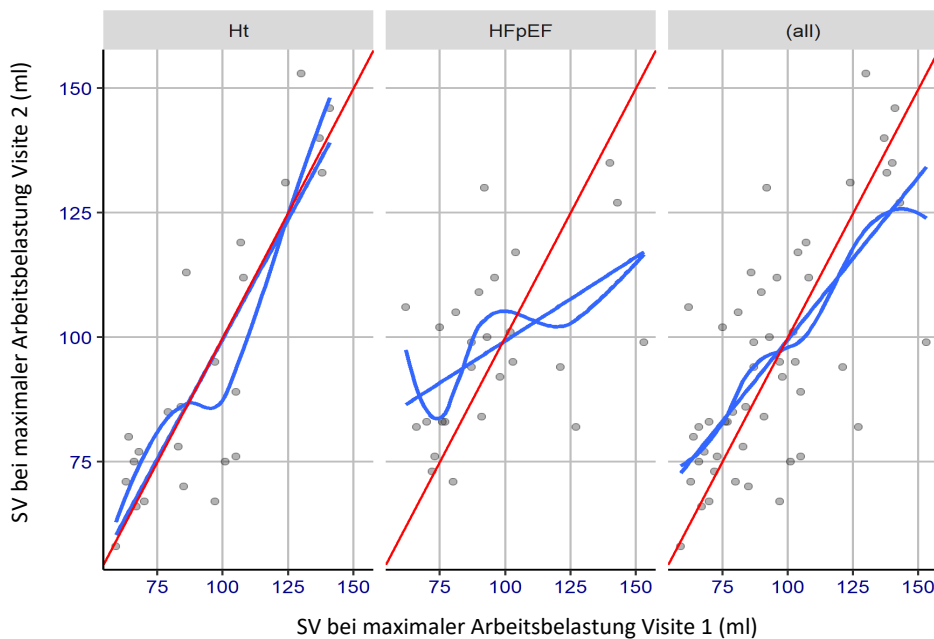


Abbildung 40 Bland-Altman-Plot für das SV an Visite 1 und Visite 2 für die einzelnen Gruppen.

Y-Achse: Schlagvolumen (SV in ml) an Visite 2 unter maximaler Belastung. X-Achse: SV an Visite 2 unter maximaler Belastung. Rote Linie: erwartete Anpassung. Gerade blaue Linie = lineare Anpassung. Geschwungene blaue Linie = nicht-lineare Anpassung. Ht = Gruppe mit arterieller Hypertonie, HFpEF = Gruppe mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion, (all) = Gesamtes Patientenkollektiv.

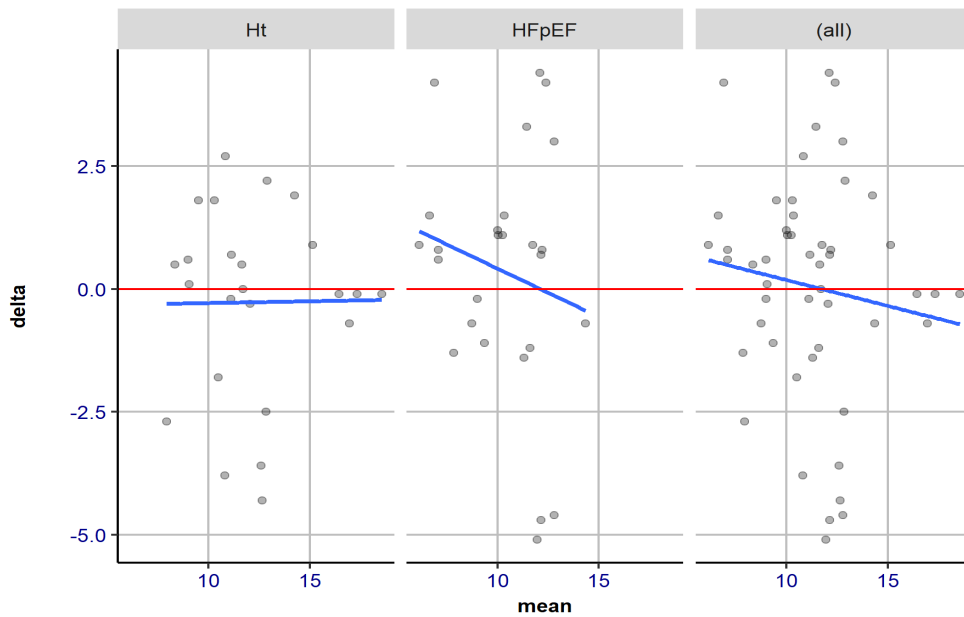


Abbildung 41 Bland-Altman-Plot für das CO bei maximaler Belastung für die einzelnen Gruppen.

Y-Achse: Delta der CO Messungen (Visite 2 – Visite 1) X-Achse: Mittelwert der beiden CO-Messungen an V1 und V2. HT = Arterielle Hypertonie Gruppe, HF-pEF = Gruppe mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, CO\_maxWatt = Herzzeitvolumen bei maximaler Arbeitsbelastung. Rote Linie = Null Linie, blaue Linie = lineare Anpassung.

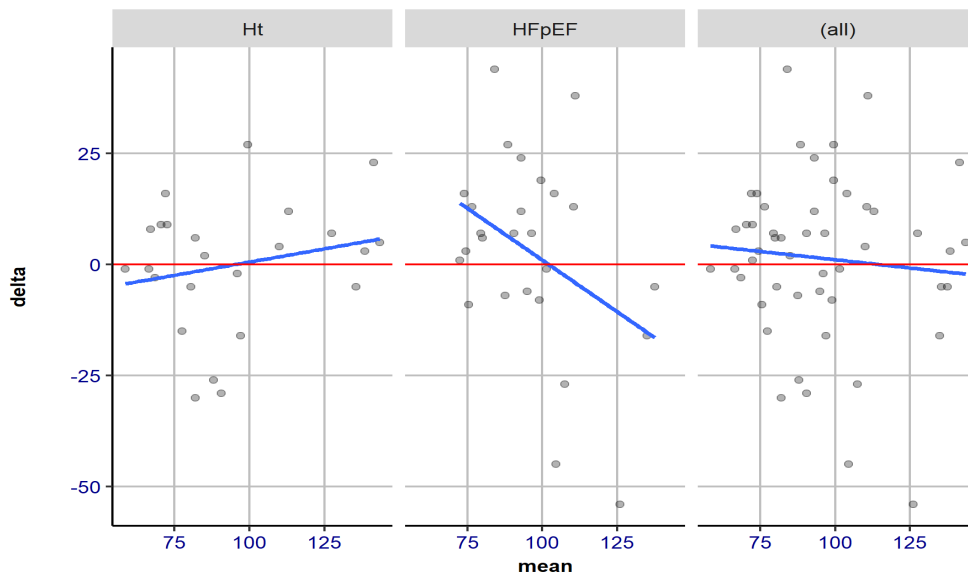


Abbildung 42 Bland-Altman Plot für das SV bei maximaler Belastung für die einzelnen Gruppen.

Y-Achse: Delta der CO Messungen (Visite 2 – Visite 1) X-Achse: Mittelwert der beiden CO-Messungen an V1 und V2. HT = Arterielle Hypertonie Gruppe, HF-pEF = Gruppe mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, CO\_maxWatt = Herzzeitvolumen bei maximaler Arbeitsbelastung. Rote Linie = Null Linie, blaue Linie = lineare Anpassung der Delta Werte.

### 3.3.1 Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit arterieller Hypertonie

In der arteriellen Hypertonie-Gruppe stellte sich eine gute, an der Grenze zur sehr guten, Test – Retest – Reliabilität in Bezug auf das CO unter Belastung bei maximal erreichter Watt-Stufe dar (ICC = 0,806). Das Schlagvolumen erzielte eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität unter maximaler Belastung (ICC =0,861). Der Schlagvolumenindex (ICC = 0,790) sowie der Herzindex (ICC = 0,670) wiesen eine gute Test-Retest-Reliabilität unter maximaler Belastung auf. Die Herzfrequenz bei maximaler Belastung sowie die maximale Arbeitsbelastung wurden in dieser Gruppe mit guter Reproduzierbarkeit erreicht. Das berechnete Bias konnte einen systematischen Fehler ausschließen. Die zusammenfassende Übersicht ist in Tabelle 8 abgebildet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Variabilitäten zwischen den Kennzahlen ist der Variationskoeffizient angegeben.

	n	Visite 1	Visite 2	Bias	Absolutes delta	VarK	ICC	ICC CI
CO max. Watt (l/min)	24	12.4±3.1	12.1±3.1	-0.12±1.00	0.71±0.70	77	0.806	0.61..0.91
COI max. Watt (l/min/m <sup>2</sup> )	24	6.1±1.2	6.0±1.2	2.1±10.2	4.2±9.5	80	0.670	0.38..0.84
SV max. Watt (ml)	24	94±26	94±29	-2±10	8±7	68	0.861	0.71..0.94
SVI max. Watt (ml/m <sup>2</sup> )	24	47±11	47±12	-13±46	28±39	68	0.790	0.58..0.9
HR max. Watt (min <sup>-1</sup> )	24	133±16	131±15	-5±33	24±23	87	0.774	0.55..0.9
Maximale Arbeitsbelastung (Watt)	24	119±13	121±10	2.1±10.2	4.2±9.5	211	0.610	0.29..0.81

Tabelle 8 ICC Ergebnisse der NICOM-Auswertung in der aHT Gruppe.

CO max. Watt: Herzzeitvolumen bei maximaler Belastung, COI max. Watt: Herzindex bei maximaler Belastung, SV max. Watt: Schlagvolumen bei maximaler Belastung, SVI max. Watt: Schlagvolumenindex bei maximaler Belastung, HR max. Watt: Herzfrequenz bei maximaler Belastung, Vark: Variationskoeffizient, ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient

### 3.3.2 Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit HF-pEF

In der HF-pEF Gruppe wies das CO und das SV unter maximal erreichter Watt-Stufe eine moderate Test-Retest-Reliabilität mit ICC= 0,535 für das CO und ICC=0,459 für das SV auf. Die Test-Retest-Reliabilität der COI- und SVI-Messungen stellten sich in der HF-pEF Gruppe als gering dar. Die Herzfrequenz bei maximaler Belastung sowie die maximale Arbeitsbelastung wurden in dieser Gruppe wie in der aHT Gruppe mit guter Reproduzierbarkeit erreicht. Das berechnete Bias konnte einen systematischen Fehler ausschließen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Variabilitäten zwischen den Kennzahlen ist der Variationskoeffizient angegeben. Die zusammenfassende Übersicht ist in Tabelle 9 abgebildet.

	n	Visite 1	Visite 2	Bias	Absolutes delta	VarK	ICC	ICC CI
CO max. Watt (l/min)	26	10.2±2.8	10.5±2.4	0.4±2.5	2.0±1.6	93	0.535	0.2..0.76
COI max. Watt (l/min/m <sup>2</sup> )	26	5.2±1.2	5.5±1.1	0.23±1.29	1.01±0.82	94	0.364	-0.02..0.65
SV max. Watt (ml)	26	95±24	97±17	3±22	17±15	104	0.459	0.1..0.71
SVI max. Watt (ml/m <sup>2</sup> )	26	49±10	51±7	1.7±11.2	8.5±7.3	105	0.096	-0.29..0.46
HR max. Watt (min <sup>-1</sup> )	26	108±18	108±20	1±13	9±10	114	0.763	0.54..0.89
Maximale Arbeitsbelastung (Watt)	26	104±20	103±20	-1.0±11.1	4.8±10.0	223	0.850	0.7..0.93

Tabelle 9 ICC Ergebnisse der NICOM-Auswertung in der HF-pEF Gruppe.

CO max. Watt: Herzzeitvolumen bei maximaler Belastung, COI max. Watt: Herzindex bei maximaler Belastung, SV max. Watt: Schlagvolumen bei maximaler Belastung, SVI max. Watt: Schlagvolumenindex bei maximaler Belastung, HR max. Watt: Herzfrequenz bei maximaler Belastung, Vark: Variationskoeffizient. ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient

### 3.4 Explorative Statistik

In der multivariaten Analyse wurden Einflussfaktoren auf das Herzzeitvolumen und Schlagvolumen, Schlagvolumenindex und Herzindex unter Belastung untersucht. Die Auswertung ist bei kleinem Kollektiv (n=50) als explorative Analyse zu werten. Ein höheres CO konnte in dieser Studie bei höheren BMI gezeigt werden (estimate univ.=0.30, p-Wert univ.=0.001 an Visite 1 und estimate univ.= 0.27, p-Wert univ.=0.001 an Visite 2). Adipositas ist verantwortlich für ein höheres CO und SV bei annähernd gleichbleibender Herzfrequenz<sup>55-57</sup>. Diese Korrelation wurde somit erwartet und konnte auch für das Schlagvolumen bei maximaler Belastung gefunden werden (estimate univ.=1.6; p-Wert univ.= 0.015 an Visite 1 und estimate univ.=1.4, p-Wert univ. 0.020 an Visite 2). Estimate univ. und p-Wert univ. bezieht sich auf die multivariate Analyse ohne die Einbeziehung der übrigen getesteten Prädiktoren. Für den Herzvolumenindex und für den Schlagvolumenindex in Relation zu dem BMI ergab sich keine Signifikanz.

Es zeigte sich weiterhin ein niedrigeres Herzzeitvolumen unter maximaler Belastung für zunehmendes Alter (estimate univ.=-0.14, p-Wert univ.=0,004). Eine Korrelation des zunehmenden Alters zu einem niedrigeren CO wurde beschrieben und wurde ebenso erwartet<sup>58</sup>. Für das Schlagvolumen, SVI und COI fand sich keine signifikante Korrelation.

Für die echokardiografischen Parameter konnte nur für das mediale é, die Gewebedopplergeschwindigkeit des medialen Mitralklappenannulus, eine Korrelation zu dem CO gesehen werden, so dass bei schnellerer Gewebegeschwindigkeit ein höheres CO gemessen werden konnte (estimate univ.=0.34, p-Wert univ.=0.034). Für das SV, SVI und COI ergab sich hierzu keine Signifikanz. Für die übrigen erhobenen echokardiografischen Variablen, die zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion herangezogen wurden, wurde keine signifikante Korrelation errechnet. Möglicherweise ist hier das kleine Patientenkollektiv verantwortlich. Eine Übersicht ist in der Tabelle 10 und 11 aufgeführt. In Abbildung 43 bis 46 ist die graphische Darstellung zu CO und BMI sowie CO zu Alter ersichtlich.

Variable	estimate	p-Wert	estimate-univ.	p-Wert univ.
Alter (Jahre)	-0.09	0.184	-0.14	0.004
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.33	0.002	0.30	0.001
LVEF (%)	-0.04	0.594	0.069	0.406
NT-proBNP (pg/ml)	0.07	0.933	-0.52	0.284
E/é medial	-0.08	0.444	-0.094	0.332
é medial (cm/s)	0.11	0.632	0.34	0.034
LAVI, biplan (ml/m <sup>2</sup> )	0.02	0.763	-0.075	0.084
E/A	0.27	0.668	-0.35	0.601
VO2max (ml/kg/min)	0.21	0.250	0.12	0.423

Tabelle 10 Multivariate Analyse für das CO unter maximaler Belastung an Visite 1.

Estimate=Anstieg/Abfall der Regressionsgeraden und hiermit Angabe zu Richtung und Stärke des Zusammenhangs ohne Berücksichtigung der übrigen Prädiktoren, estimate-univ.= Anstieg/Abfall der Regressionsgeraden und hiermit Angabe zu Richtung und Stärke des Zusammenhangs unter Berücksichtigung der übrigen Prädiktoren.

Variable	estimate	p-Wert	estimate-univ.	p-Wert univ.
Alter (Jahre)	-0.09	0.149	-0.14	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.31	0.002	0.27	0.001
LVEF (%)	-0.02	0.818	0.081	0.267
NT-proBNP (pg/ml)	-0.35	0.661	-0.63	0.139
E/é medial	-0.04	0.690	-0.098	0.249
é medial (cm/s)	0.05	0.816	0.33	0.017
LAVI, biplan (ml/m <sup>2</sup> )	0.03	0.586	-0.064	0.096
E/A	0.82	0.166	0.22	0.710
VO2max (ml/kg/min)	0.21	0.201	0.092	0.491

Tabelle 11 Multivariate Analyse für das CO unter maximaler Belastung an Visite 2.

Estimate=Anstieg/Abfall der Regressionsgeraden und hiermit Angabe zu Richtung und Stärke des Zusammenhangs ohne Berücksichtigung der übrigen Prädiktoren., estimate-univ.= Anstieg/Abfall der Regressionsgeraden und hiermit Angabe zu Richtung und Stärke des Zusammenhangs unter Berücksichtigung der übrigen Prädiktoren.

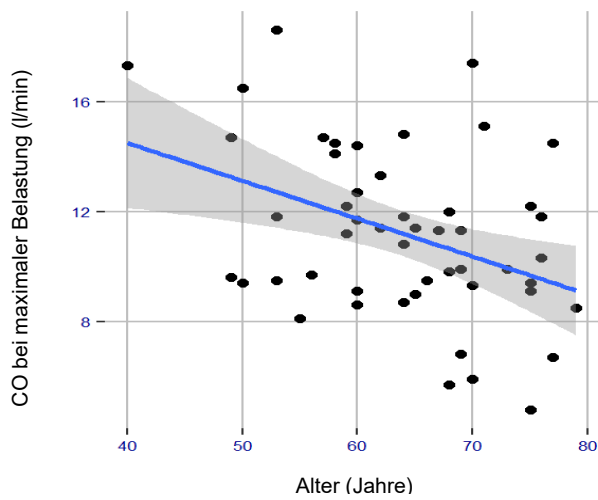


Abbildung 43 CO unter maximaler Belastung und Alter an Visite 1  
Blaue Linie = Regressionsgerade

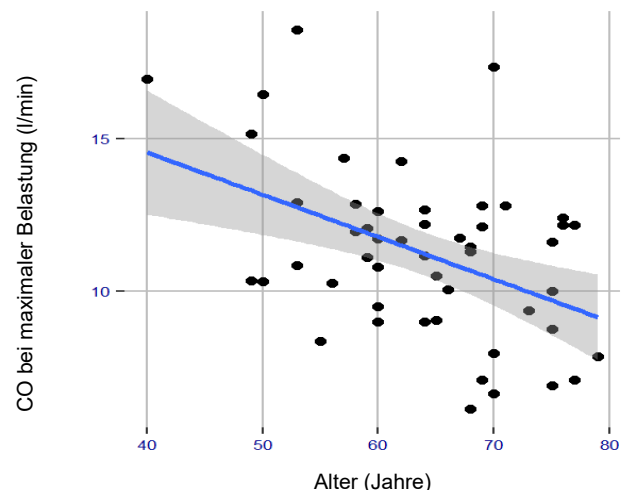


Abbildung 44 CO unter maximaler Belastung und Alter an Visite 2  
Blaue Linie = Regressionsgerade

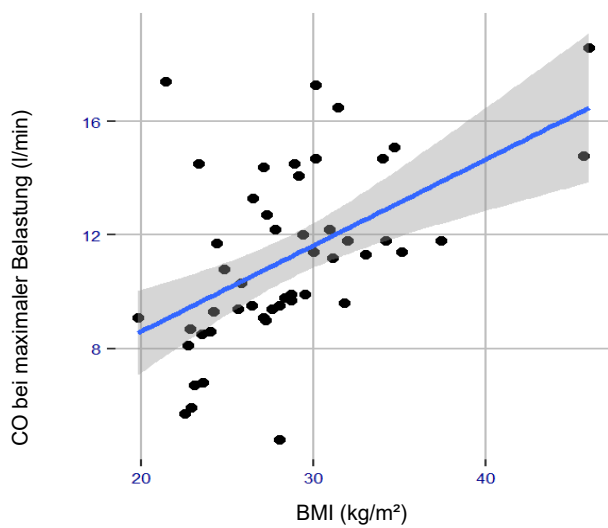


Abbildung 45 CO unter maximaler Belastung und BMI an Visite 1  
Blaue Linie = Regressionsgerade

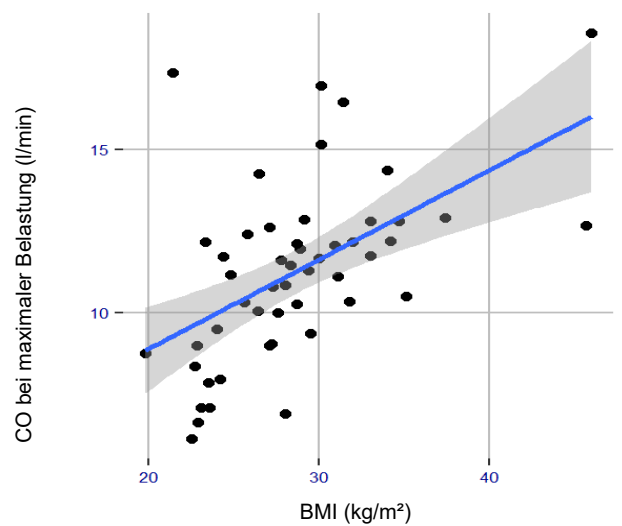


Abbildung 46 CO unter maximaler Belastung und BMI an Visite 2  
Blaue Linie = Regressionsgerade

## 4. Diskussion

Die Haupteckenerkenntnis dieser Studie ist, dass mit dem NICOM- System eine Methode zur Verfügung steht, mit der eine nicht-invasive Herzzeitvolumenmessung mit einer moderaten bis sehr guten Reliabilität durchzuführen und in der klinischen Praxis einfach und komplikationslos zu messen ist. Für Patienten mit arterieller Hypertonie zeigte sich eine sehr gute und für Patienten mit HF-pEF eine moderate Reliabilität. Eine solche Studie ist nach Wissen des Autors zum Zeitpunkt der Durchführung bei den eingeschlossenen Patientenkollektiven noch nicht durchgeführt worden.

Fragestellungen:

1. Test-Retest-Reliabilität der Herzzeitvolumenmessung unter Belastung durch nicht-invasive Bioreaktanz durch NICOM bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion?

Es konnte eine gute Test-Retest Reliabilität für die Hauptparameter CO und SV für alle Gruppen gezeigt werden. Die Test-Retest-Reliabilität war in der Gruppe mit arterieller Hypertonie am höchsten mit sehr guter Reproduzierbarkeit: CO ICC=0.806 (CI 0.61..0.91) und SV 0.861 (CI 0.71..0.94).

Die Test-Retest-Reliabilität war für die Gruppe mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion moderat: CO 0.535 (CI 0.2..0.76), SV ICC=0.459 (CI 0.1..0.71). Herzindex und Schlagvolumenindex lagen bei moderater bis guter in der aHT-Gruppe und nur schlechter Test-Retest-Reliabilität in der HF-pEF-Gruppe. Verantwortlich scheint hier am ehesten die Heterogenität der HF-pEF-Gruppe sowie die möglich größere Alteration des CO der HF-pEF Patienten zwischen den beiden Visiten, die mehrere Tage auseinander lagen.

2. Quantifikation pathologischer Veränderungen unter Belastung?

Zu erwartende signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich feststellen. Das CO war unter maximaler Belastung signifikant niedriger in der HF-pEF Gruppe. In Ruhe wurde an Visite 1 ein signifikant niedrigeres CO und ein Trend zu einem niedrigeren CO an Visite 2 in der HF-pEF Gruppe festgestellt. Weiterhin stellte sich ein zu erwartender signifikant größerer Anteil an Patienten mit chronotroper Inkompetenz bei den HF-pEF Patienten dar. Das SV wurde nicht



signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen gemessen, daher besteht die Annahme, dass das signifikant niedrigere CO über die Herzfrequenz entstand.

### 3. Durchführbarkeit der NICOM-Messung im klinischen Alltag?

Die NICOM-Messungen zeigten sich, nach Schulung des Studienpersonals, unkompliziert und komplikationslos durchführbar. Es kam nur zu einem gering größeren Zeitaufwand im Vergleich zur Durchführung einer Spiroergometrie ohne NICOM-Messung. Invasive hämodynamische Messungen stehen als Goldstandard mit möglichen schweren Nebenwirkungen den CO-Messung durch NICOM ohne Nebenwirkungen gegenüber. Nicht-invasive CO-Messungen sind kostengünstige und schnell durchführbare ambulante Untersuchungen. Für invasive Messungen ist meist eine das Gesundheitssystem ökonomisch belastende und Valenzen fordernde stationäre Aufnahme, mit Ausnahme des ambulanten Belastungs-Rechtsherzkatheter, notwendig. Die mögliche größere Messungengenauigkeit der NICOM-Messung gegenüber dem Goldstandard ist hier abzuwägen.

## 4.1 Herzzeitvolumen und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Die hämodynamische Definition der HF-pEF beschreibt ein klinisches Syndrom, bei dem das Herz unfähig ist, ohne erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke das Herzzeitvolumen aufrecht erhalten zu können, das notwendig ist, um den metabolischen Anforderungen gerecht werden [62].

Studien konnten durch invasive und nicht-invasive Evaluierung der Hämodynamik zeigen, dass die Belastungsintoleranz nicht nur durch pulmonale Stauung und pulmonale Hypertonie über die diastolische Dysfunktion, sondern auch durch inadäquat steigendes CO im Verhältnis zu den relativen Bedürfnissen unter Belastung hervorgerufen wird [63]. Borlaug et al. zeigten, dass bei HF-pEF Patienten, die normwertige NT-proBNP Level sowie adäquate Hämodynamik in Ruhe aufweisen, die Hämodynamik unter Belastung deutlich deteriorieren kann [64].

Das Herzzeitvolumen unter Belastung unkompliziert messen zu können, könnte bei diesem Patientenkollektiv zur weiteren Diagnosesicherung oder auch zum Monitoring des Krankheitsverlaufes nützlich sein. Die nicht -invasive CO-Messung ist ebenso als Korrelat

eines Therapieerfolgs denkbar. Die Ergebnisse dieser Studie erschienen in diesen Zusammenhang als wichtig, umso mehr da die Entwicklung einer medikamentösen Therapie der HF-pEF zu einem der größten wissenschaftlichen Aufgaben der heutigen kardiovaskulären Medizin gehört. Eine mortalitätssenkende Substanz in der HF-pEF bleibt bis heute unbekannt. Ein einfach anzuwendendes hämodynamisches Monitoring könnte als Endpunkt in interventionellen medikamentösen Studien dienen oder möglicherweise in der Phenotypisierung hilfreich sein.

## 4.2 Einordnung der Studienergebnisse

2019 erfolgte eine Studie, die die Test-Retest-Reliabilität der NICOM-Messung bei gesunden Probanden in Ruhe und unter Belastung untersuchte. Es erwies sich nach Angaben der Autoren eine akzeptable Test-Retest-Reliabilität (CO: ICC = 0.59-0.98). Diese Ergebnisse ließen sich in der vorliegenden Studie bei Patienten mit HF-pEF und aHT annähernd reproduzieren <sup>59</sup>. 2015 untersuchte eine weitere Studie die Reliabilität der NICOM-CO-Messung an 22 Probanden. Hier stellte sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit dar (CO: ICC = 0,95) <sup>60</sup>. In der vorliegenden Studie wurde nur in der aHT Gruppe ein annähernd vergleichbarer ICC Wert erreicht. Zu diskutieren wäre wieder eine größere Homogenität der gesunden Studienteilnehmer im Vergleich zu der erkrankten Population dieser Studie. 2013 untersuchte eine Studie CO-Messungen durch den NICOM-Monitor bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu invasiven Messungen durch Thermodilution und indirekter Messung durch Fick. Hier zeigte sich NICOM als verlässliche Methode um das CO in Ruhe und nach Vasodilatator-Gabe im Vergleich zu den invasiven Methoden zu messen <sup>61</sup>. Eine invasive Vergleichs-Gruppe fehlt in der vorliegenden Studie. In einer neueren Studie von 2020 von Rali et al. wurde die Reliabilität des NICOM Monitors bei 50 Patienten im kardiogenen Schock mit drei konsekutiven Messungen des CO untersucht sowie mit indirekter Messung nach Fick und Thermodilution verglichen. Hier stellte sich eine gute ICC = 0.93 (95% CI = 0.92-0.94, n = 262) der drei CO-Messungen dar. Im Vergleich zur indirekten Messung nach Fick kam es jedoch nur zu einer schlechten Übereinstimmung und NICOM wurde somit als ungeeignete Methode zur CO-Messung bei Patienten im kardiogenen Schock beschrieben <sup>62</sup>. 2015 wurde eine Studie bei 50 Patienten die sich einer *off-pump* aorto-koronaren Bypass-OP unterzogen zur Evaluation der CO Messung durch NICOM,

Thermodilution über einen pulmonal-arteriellen Katheter und Bioimpedanzmessung mittels BioZ™ durchgeführt. Es fand sich eine gute Korrelation zwischen dem PAC und dem NICOM Monitor ( $r = 0.77$ ), die sich stärker als zwischen der Bioimpedanz Messung und dem PAK ( $r = 0.63$ ) darstellte<sup>63</sup>. Eine kleinere Studie mit 20 Patienten untersuchte die NICOM-CO-Messungen im Vergleich zur Pulsconturanalyse (PICCO) in Verbindung mit Thermodilution in Ruhe und nach Lungen-Rekrutierungsversuchen bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen auf der Intensivstation. Die Autoren postulieren trotz der kleinen Studien-Population ausreichende Power erwirkt zu haben, um auszusagen, dass die CO- und SV-Messungen durch NICOM mit den PICCO-Messungen durch Pulsconturanalyse und Thermodilution eine ausreichende Übereinstimmung haben<sup>64</sup>. 2007 erfolgte die klinische Validierungsstudie mit insgesamt 65888 CO-Messungen, die eine gute Korrelation mit den Messungen durch Thermodilution ( $r = 0.82$ ) zeigten<sup>65</sup>. Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie, soweit vergleichbar, die Ergebnisse der bereits erfolgten Studien mit der arteriellen Hypertonie und auch mit dem Gesamtkollektiv weitestgehend reproduzieren. Für die HF-pEF Patienten scheint die Reproduzierbarkeit geringer mit moderaten Ergebnissen.

#### 4.3 Alternative Untersuchungsmethoden des Herzzeitvolumens

Alternative Möglichkeiten einer nicht-invasiven Herzzeitvolumenmessung umfassen die Verwendung von Methoden wie der transthorakalen Echokardiografie und das kardiale MRT. Ein Vorteil der NICOM-Methodik gegenüber der transthorakalen Echokardiografie scheint die Unabhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und eine fehlende Varianz der erhobenen Messungen zwischen Untersuchern zu sein. Eine Studie verglich CO-Messungen durch Echokardiografie direkt mit den NICOM-CO-Messungen bei 10 Säuglingen mit insgesamt 97 Messungen. Es stellte sich eine gute Korrelation der CO-Messungen dar, jedoch zeigten Weisz et al., dass die CO-Messungen durch NICOM stets niedriger waren als die CO-Messungen durch die transthorakale Echokardiografie<sup>66</sup>. Eine weitere Studie mit dem Vergleich von NICOM- und echokardiografischen CO-Messungen wurde 2017 publiziert. Hier wurden 35 Primagravida-Frauen untersucht. Es konnte eine akzeptable Korrelation gefunden werden (ICC 0,8 für das CO und SV)<sup>67</sup>.

Der Goldstandard der nicht-invasiven Herzzeitvolumenbestimmung, das kardiale MRT, erscheint - neben den hohen Kosten - im Vergleich zur NICOM-Messung weniger

praktikabel und weniger verbreitet zu sein. Vergleichende Studien sind dem Autor gegenwärtig nicht bekannt.

Weitere experimentelle Methoden der nicht-invasiven CO-Messung umfassen den suprasternalen Dopplerultraschall, die Fingerarterienpulskonturanalyse (Nextfin), das modifizierte Windkesselmodell, die Pulswellentransitzeit, Radialarterientonometrie, transbrachiale und transthorakale Bioimpedanz und die partielle CO<sub>2</sub>-Rückatmung. Ein direkter Vergleich oder eine Untersuchung der Herzzeitvolumina unter Belastung der genannten Methoden bei HF-pEF Patienten besteht nach Kenntnis des Autors gegenwärtig nicht <sup>68-77</sup>.

#### 4.4 Limitationen

Insgesamt konnte eine gute bis sehr gute Test-Retest-Reliabilität für das gesamte Patientenkollektiv sowie gesondert für die aHT Gruppe gezeigt werden. Die HF-pEF Gruppe stellte sich mit moderater Test-Retest-Reliabilität dar. Ein Grund hierfür könnte die größere Heterogenität der HF-pEF Patienten sein. Zum einen gibt es eine große Heterogenität in Bezug auf die zu Grunde liegende Ätiologie der HF-pEF Patienten, zum anderen besteht in dieser Studie keine Unterteilung der HF-pEF Patienten in verschiedene Schweregrade.

HF-pEF Patienten in dieser Studie litten an moderater Herzinsuffizienz-Symptomatik, NYHA II, diese konnte sich zwischen den stattgehabten Visiten innerhalb von 7 Tagen aggravieren und somit zu einer zunehmenden Belastungsinsuffizienz führen. Weitere Einflussfaktoren auf eine höhere Variabilität des CO bei HF-pEF Patienten wurden womöglich in dieser Studie nicht erhoben. Ein hoher oder niedriger Flüssigkeitshaushalt kann zu einer Veränderung der CO-Schätzungen führen. Auch erhöhte pulmonal-arterielle Drücke bei HF-pEF Patienten können ursächlich für inakkurate CO-Messungen sein <sup>78</sup>.

Der signifikante Altersunterschied von 10 Jahren zwischen den beiden Gruppen muss diskutiert werden. HF-pEF als Erkrankung betrifft im Vergleich zu arterieller Hypertonie in der Mehrzahl der Fälle erst ein älteres Kollektiv beziehungsweise ist pathophysiologische Grundlage oder Ätiologie der Erkrankung. Dass das jüngere Alter der Patienten ursächlich für eine bessere Reliabilität der CO-Messung bei Patienten mit arterieller

Hypertonie ist, scheint jedoch unwahrscheinlich. Kommende Studien könnten hier weiteren Aufschluss liefern.

Eine weitere Limitation der Studie ist in der Anzahl der Studienteilnehmer zu sehen (aHT: n = 24, HF-pEF: n = 26), größere Gruppen der einzelnen Patientenkollektive wären wünschenswert. In den vergleichbaren Studien wurde zwar eine ähnlich große Teilnehmeranzahl gewählt, jedoch scheint die geringe Anzahl der Studienteilnehmer in dieser Studie zu deutlich weitgefasteren Konfidenzintervallen auf Grund von größeren Standardfehlern geführt zu haben.

Die großen Konfidenzintervalle der ICC-Auswertung stellen eine Limitation dar. Beispielhaft wäre das CO bei max. Watt der HF-pEF Gruppe mit einem ICC = 0,535 und ICC CI 0,2 – 0,76. Eine eindeutige Aussage bezüglich der Test-Retest-Reliabilität scheint bei einigen Variablen in dieser Studie final nicht möglich. Eine objektivierbare Ursache der moderaten Reliabilität des CO und SV beziehungsweise der geringen Reliabilität des COI und SVI ließ sich auch nach eingehender Recherche der erhobenen Studiendaten nicht eindeutig ausmachen.

Zur Diskussion stehen auch die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht mehr aktuellen verwendeten Diagnosekriterien der HF-pEF von 2007 für den Einschluss der HF-pEF Patienten. 2019 wurde ein neues Konsensus-Papier der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum HFA-PEFF-Score veröffentlicht. Hier stehen weiterhin Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz zur Diagnosesicherung an initialer Stelle, gefolgt von transthorakaler Echokardiografie sowie einer laborchemischen Bestimmung von NT-proBNP. Eine Neuerung ist der Stellenwert einer diastolischen Stress-Echokardiografie. Dieser kommt eine bestätigende Rolle bei niedriger und intermediärer Wahrscheinlichkeit einer HF-pEF Diagnose zuteil. Die diastolische Stress-Echokardiografie misst hauptsächlich die Gewebegeschwindigkeiten des lateralen und septalen Mitralklappenannulus um Veränderungen unter Belastung zu evaluieren. In der vorliegenden Studie konnte in der explorativen multivariaten Analyse eine Korrelation von höheren medialen Gewebegeschwindigkeiten zu höheren CO gefunden werden. Möglicherweise könnte sich eine nicht-invasive Herzzeitvolumenmessung neben einer Stress-Echokardiografie oder auch invasiven Untersuchung sich als weniger geeignete Alternative etablieren. Größere Studien sind hier notwendig, um diese Fragestellung zu untersuchen.

Für den finalen Schritt im HFA-PEFF-Score wird die weitere Abklärung der Ätiologie einer HF-pEF mittels kardialer Magnetresonanztomografie, genetischer Testung oder Biopsie empfohlen <sup>79</sup>.

Alternativ steht gegenwärtig der H2FPEF-Score zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HF-pEF zur Verfügung <sup>80</sup>. Variablen des Scores sind Risikofaktoren wie Alter, aHT, das Vorliegen von Vorhofflimmern sowie echokardiografisch nachgewiesene erhöhte Füllungsdrücke mit einem E/é von > 9 sowie ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck von < 35 mmHg. Beide Scores kamen in dieser Studie nicht zur Anwendung.

In der heutigen Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion werden gegenwärtig differenziertere echokardiografische Variablen im Vergleich zu 2007 verwendet <sup>81</sup>. Aktuelle Daten zeigen eine moderate Übereinstimmung von den echokardiografischen diagnostischen Leitlinien der *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging* von 2009 mit denen von 2016 <sup>82</sup>. Einen neuen Stellenwert in dem diagnostischen Algorithmus hat die maximale Geschwindigkeit des Trikuspidalklappenrückstroms (TRVmax) über den der pulmonal-arterielle Druck abgeleitet werden kann. Ist dieser erhöht, spricht dieser für eine fortgeschrittene Form einer HF-pEF. Für eine Unterteilung der HF-pEF Patienten in verschiedene Krankheitsstadien wären modernere diagnostische Algorithmen nützlich gewesen. Dies hätte zu einer homogeneren Gruppe der HF-pEF Patienten führen können.

Letztlich ist diese Studie eine *single-center* Studie. Systematische Fehler in der Methodik könnten nicht erkannt worden sein. Eine größere *multi-center* Studie zur Bestätigung der Ergebnisse wäre sinnvoll <sup>83</sup>.

#### 4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend hat sich der NICOM-Monitor in der vorliegenden Studie, um risikoarm das Herzzeitvolumen bei verschiedenen Patientenkollektiven nicht-invasiv zu messen, als einfache und kostengünstige Methode erwiesen. Auch wenn die Test-Retest-Reliabilität des CO und des SV der HF-pEF Gruppe als moderat gesehen wurde, könnte die NICOM-Messung als Trenderkennung in der Behandlung bei HF-pEF Patienten als wichtiger Parameter dienen und somit Einzug in den klinischen Alltag oder in klinische Studien erhalten. Größere, vor allem interventionelle Studien könnten hier weiteren Aufschluss liefern.

## Literaturverzeichnis

1. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H. & van der Meer, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129-2200 (2016).
2. Stork, S., Handrock, R., Jacob, J., Walker, J., Calado, F., Lahoz, R., Hupfer, S. & Klebs, S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 106, 913-922 (2017).
3. Kaduszkiewicz H, Eisele M, Gerste B, Schäfer I, Scherer M, Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. *Versorgungs-Report 2013/14: Depression*, 209–229 (2014).
4. Ziaeian, B. & Fonarow, G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 13, 368-378 (2016).
5. Herzstiftung, D. 31. Deutscher Herzbericht 2019 der Deutschen Herzstiftung e.V., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2020. 109-119 (2020).
6. Pazos-Lopez, P., Peteiro-Vazquez, J., Carcia-Campos, A., Garcia-Bueno, L., de Torres, J.P. & Castro-Beiras, A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 7, 237-254 (2011).
7. Pellicori, P. & Cleland, J.G. Structural heart disease, cardiac dysfunction and heart failure: the ambiguity of a definition. *Eur J Prev Cardiol*, 2047487320937135 (2020).

8. Owan, T.E., Hodge, D.O., Herges, R.M., Jacobsen, S.J., Roger, V.L. & Redfield, M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355, 251-259 (2006).
9. Tiller, D., Russ, M., Greiser, K.H., Nuding, S., Ebel, H., Kluttig, A., Kors, J.A., Thiery, J., Bruegel, M., Haerting, J. & Werdan, K. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One* 8, e59225 (2013).
10. Bozkurt, B., Coats, A.J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S.D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M.H., Felker, G.M., Filippatos, G., Fonarow, G.C., Fiuzat, M., Gomez-Mesa, J.E., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., Jankowska, E.A., Khazanie, P., Kinugawa, K., Lam, C.S.P., Matsue, Y., Metra, M., Ohtani, T., Francesco Piepoli, M., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Sakata, Y., Seferović, P., Starling, R.C., Teerlink, J.R., Vardeny, O., Yamamoto, K., Yancy, C., Zhang, J. & Zieroth, S. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* (2021).
11. Paulus, W.J., Tschöpe, C., Sanderson, J.E., Rusconi, C., Flachskampf, F.A., Rademakers, F.E., Marino, P., Smiseth, O.A., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A.F., Borbély, A., Édes, I., Handoko, M.L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A.G. & Brutsaert, D.L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 28, 2539-2550 (2007).



12. Paulus, W.J., Tschope, C., Sanderson, J.E., Rusconi, C., Flachskampf, F.A., Rademakers, F.E., Marino, P., Smiseth, O.A., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A.F., Borbely, A., Edes, I., Handoko, M.L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A.G. & Brutsaert, D.L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539-2550 (2007).
13. Shah, S.J., Katz, D.H., Selvaraj, S., Burke, M.A., Yancy, C.W., Gheorghide, M., Bonow, R.O., Huang, C.-C. & Deo, R.C. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 131, 269-279 (2015).
14. Shah, S.J., Kitzman, D.W., Borlaug, B.A., Heerebeek, L.v., Zile, M.R., Kass, D.A. & Paulus, W.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 134, 73-90 (2016).
15. Lam, C.S.P., Voors, A.A., de Boer, R.A., Solomon, S.D. & van Veldhuisen, D.J. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 39, 2780-2792 (2018).
16. Wintrich, J., Kindermann, I., Ukena, C., Selejan, S., Werner, C., Maack, C., Laufs, U., Tschöpe, C., Anker, S.D., Lam, C.S.P., Voors, A.A. & Böhm, M. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. *Clinical Research in Cardiology* 109, 1079-1098 (2020).
17. Shah, S.J., Borlaug, B.A., Kitzman, D.W., McCulloch, A.D., Blaxall, B.C., Agarwal, R., Chirinos, J.A., Collins, S., Deo, R.C., Gladwin, M.T., Granzier, H., Hummel, S.L., Kass, D.A., Redfield, M.M., Sam, F., Wang, T.J., Desvigne-Nickens, P. & Adhikari, B.B. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 141, 1001-1026 (2020).
18. From, A.M. & Borlaug, B.A. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology and emerging therapies. *Cardiovasc Ther* 29, e6-21 (2011).

19. Denolin, H., Kuhn, H., Krayenbuehl, H.P., Loogen, F. & Reale, A. The definition of heart failure. *Eur Heart J* 4, 445-448 (1983).
20. Hoeft A., Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: List W.F., Metzler H., Pasch T. (eds) *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg. (1998).
21. Argueta, E.E. & Paniagua, D. Thermodilution Cardiac Output: A Concept Over 250 Years in the Making. *Cardiology in Review* 27, 138-144 (2019).
22. Stewart, G.N. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol* 22, 159-183 (1897).
23. Stewart, G.N. The output of the heart in dogs. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 57, 27-50 (1921).
24. Fegler, G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 39, 153-164 (1954).
25. Kobe, J., Mishra, N., Arya, V.K., Al-Moustadi, W., Nates, W. & Kumar, B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. *Ann Card Anaesth* 22, 6-17 (2019).
26. Gidwani, U.K. & Goel, S. The Pulmonary Artery Catheter in 2015: The Swan and the Phoenix. *Cardiology in Review* 24, 1-13 (2016).
27. Cournand, A., Riley, R.L., Breed, E.S., Baldwin, E.D., Richards, D.W., Lester, M.S. & Jones, M. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest* 24, 106-116 (1945).
28. Cournand, A. & Ranges, H.A. Catheterization of the Right Auricle in Man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 46, 462-466 (1941).

29. Cournand, A., Lauson, H.D., Bloomfield, R.A., Breed, E.S. & Baldwin, E.D.F. Recording of Right Heart Pressures in Man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 55, 34-36 (1944).
30. Forssmann, W. Die Sondierung des Rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift* 8, 2085-2087 (1929).
31. Vallabhajosyula, S., Shankar, A., Patlolla, S.H., Prasad, A., Bell, M.R., Jentzer, J.C., Arora, S., Vallabhajosyula, S., Gersh, B.J., Jaffe, A.S., Holmes Jr, D.R., Dunlay, S.M. & Barsness, G.W. Pulmonary artery catheter use in acute myocardial infarction-cardiogenic shock. *ESC Heart Failure* 7, 1234-1245 (2020).
32. Wiener, R.S. & Welch, H.G. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. *Jama* 298, 423-429 (2007).
33. Reade, M.C. & Angus, D.C. PAC-Man: game over for the pulmonary artery catheter? *Crit Care* 10, 303 (2006).
34. Hadian, M. & Pinsky, M.R. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care* 10 Suppl 3, S8 (2006).
35. Richard, C., Warszawski, J., Anguel, N., Deye, N., Combes, A., Barnoud, D., Boulain, T., Lefort, Y., Fartoukh, M., Baud, F., Boyer, A., Brochard, L. & Teboul, J.L. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 290, 2713-2720 (2003).
36. Garan, A.R., Kanwar, M., Thayer, K.L., Whitehead, E., Zweck, E., Hernandez-Montfort, J., Mahr, C., Haywood, J.L., Harwani, N.M., Wencker, D., Sinha, S.S., Vorovich, E., Abraham, J., O'Neill, W., Burkhoff, D. & Kapur, N.K. Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality. *JACC Heart Fail* 8, 903-913 (2020).

37. Saxena, A., Garan, A.R., Kapur, N.K., O'Neill, W.W., Lindenfeld, J., Pinney, S.P., Uriel, N., Burkhoff, D. & Kern, M. Value of Hemodynamic Monitoring in Patients With Cardiogenic Shock Undergoing Mechanical Circulatory Support. *Circulation* 141, 1184-1197 (2020).
38. Litton, E. & Morgan, M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care* 40, 393-409 (2012).
39. Oren-Grinberg, A. The PiCCO Monitor. *International Anesthesiology Clinics* 48, 57-85 (2010).
40. Sangkum, L., Liu, G.L., Yu, L., Yan, H., Kaye, A.D. & Liu, H. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth* 30, 461-480 (2016).
41. Binanay, C., Califf, R. M., Hasselblad, V., O'Connor, C. M., Shah, M. R., Sopko, G., Stevenson, L. W., Francis, G. S., Leier, C. V., Miller, L. W., & ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization EffectivenessThe ESCAPE Trial. *JAMA* 294, 1625-1633 (2005).
42. Kubicek, W.G., Karnegis, J.N., Patterson, R.P., Witsoe, D.A. & Mattson, R.H. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med* 37, 1208-1212 (1966).
43. Keren, H., Burkhoff, D. & Squara, P. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioimpedance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H583-589 (2007).
44. Squara, P., Denjean, D., Estagnasie, P., Brusset, A., Dib, J.C. & Dubois, C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med* 33, 1191-1194 (2007).

45. Myers, J., Gujja, P., Neelagaru, S., Hsu, L. & Burkhoff, D. Quantification of the impaired cardiac output response to exercise in heart failure: application of a non-invasive device. *J Sports Sci Med* 8, 344-351 (2009).
46. Rich, J.D., Archer, S.L. & Rich, S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 42, 125-133 (2013).
47. Nagueh, S.F., Appleton, C.P., Gillebert, T.C., Marino, P.N., Oh, J.K., Smiseth, O.A., Waggoner, A.D., Flachskampf, F.A., Pellikka, P.A. & Evangelisa, A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 10, 165-193 (2009).
48. Team, R.C. R Project for Statistical Computing. Available online: [www. R-project.org/](http://www.R-project.org/)(accessed on 17. December 2020) (2016).
49. Corp, I. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. (2017).
50. Shrout, P.E. & Fleiss, J.L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 86, 420-428 (1979).
51. Landis, J.R. & Koch, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 33, 159-174 (1977).
52. Sarma, S., Stoller, D., Hendrix, J., Howden, E., Lawley, J., Livingston, S., Adams-Huet, B., Holmes, C., Goldstein, D.S. & Levine, B.D. Mechanisms of Chronotropic Incompetence in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure* 13, e006331 (2020).
53. Ton, V.-K. & Lewis, G.D. Does Chronotropic Incompetence in HFpEF Cause or Result From Exercise Intolerance? *Circulation: Heart Failure* 13, e006872 (2020).
54. Löllgen, H. Chronotrope inkompetenz. *Physiologie* 2, 3 (1999).

55. Csige, I., Ujvárosy, D., Szabó, Z., Lőrincz, I., Paragh, G., Harangi, M. & Somodi, S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res* 2018, 3407306 (2018).
56. Poirier, P. & Eckel, R.H. Cardiovascular consequences of obesity. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 5, 45-51 (2008).
57. Alpert, M.A., Omran, J. & Bostick, B.P. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current Obesity Reports* 5, 424-434 (2016).
58. Schröder, R., Dissmann, W., Kauder, H.G. & Schüren, K.P. Altersabhängigkeit und Körperbezugsmaße des Herzzeitvolumens mit einem Beitrag zur Methodik der Farbstoffverdünnungskurven. *Klinische Wochenschrift* 44, 753-764 (1966).
59. Barroso, M.T.C., Hoppe, M.W., Boehme, P., Krahn, T., Kiefer, C., Kramer, F., Mondritzki, T., Pirez, P. & Dinh, W. Test-Retest Reliability of Non-Invasive Cardiac Output Measurement during Exercise in Healthy Volunteers in Daily Clinical Routine. *Arq Bras Cardiol* 113, 231-239 (2019).
60. Jones, T.W., Houghton, D., Cassidy, S., MacGowan, G.A., Trenell, M.I. & Jakovljevic, D.G. Bioreactance is a reliable method for estimating cardiac output at rest and during exercise. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 115, 386-391 (2015).
61. Rich, J.D., Archer, S.L. & Rich, S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 42, 125-133 (2013).
62. Rali, A.S., Buechler, T., Van Gotten, B., Waters, A., Shah, Z., Haglund, N. & Sauer, A. Non-Invasive Cardiac Output Monitoring in Cardiogenic Shock: The NICOM Study. *J Card Fail* 26, 160-165 (2020).

63. Cheung, H., Dong, Q., Dong, R. & Yu, B. Correlation of cardiac output measured by non-invasive continuous cardiac output monitoring (NICOM) and thermodilution in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Anesth* 29, 416-420 (2015).
64. Squara, P., Rotcajg, D., Denjean, D., Estagnasie, P. & Brusset, A. Comparison of monitoring performance of Bioreactance vs. pulse contour during lung recruitment maneuvers. *Crit Care* 13, R125 (2009).
65. Squara, P., Denjean, D., Estagnasie, P., Brusset, A., Dib, J.C. & Dubois, C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Medicine* 33, 1191-1194 (2007).
66. Weisz, D.E., Jain, A., McNamara, P.J. & A, E.L.-K. Non-invasive cardiac output monitoring in neonates using bioreactance: a comparison with echocardiography. *Neonatology* 102, 61-67 (2012).
67. Doherty, A., El-Khuffash, A., Monteith, C., McSweeney, L., Breatnach, C., Kent, E., Tully, E., Malone, F. & Thornton, P. Comparison of bioreactance and echocardiographic non-invasive cardiac output monitoring and myocardial function assessment in primigravida women. *Br J Anaesth* 118, 527-532 (2017).
68. Ameloot, K., Van De Vijver, K., Broch, O., Van Regenmortel, N., De laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., Bein, B. & Malbrain, M.L.N.G. Nexfin Noninvasive Continuous Hemodynamic Monitoring: Validation against Continuous Pulse Contour and Intermittent Transpulmonary Thermodilution Derived Cardiac Output in Critically Ill Patients. *The Scientific World Journal* 2013, 519080 (2013).
69. Ball, T.R., Tricinella, A.P., Kimbrough, B.A., Luna, S., Gloyna, D.F., Villamaria, F.J. & Culp, W.C., Jr. Accuracy of noninvasive estimated continuous cardiac output (esCCO) compared to thermodilution cardiac output: a pilot study in cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27, 1128-1132 (2013).

70. Bein, B., Hanne, P., Hanss, R., Renner, J., Weber, B., Steinfath, M., Scholz, J. & Tonner, P.H. Effect of xenon anaesthesia on accuracy of cardiac output measurement using partial CO<sub>2</sub> rebreathing. *Anaesthesia* 59, 1104-1110 (2004).
71. Bernstein, D.P., Henry, I.C., Lemmens, H.J., Chaltas, J.L., DeMaria, A.N., Moon, J.B. & Kahn, A.M. Validation of stroke volume and cardiac output by electrical interrogation of the brachial artery in normals: assessment of strengths, limitations, and sources of error. *J Clin Monit Comput* 29, 789-800 (2015).
72. Biais, M., Berthezène, R., Petit, L., Cottenceau, V. & Sztark, F. Ability of esCCO to track changes in cardiac output. *Br J Anaesth* 115, 403-410 (2015).
73. Bogui, P., Balayssac-Siransy, E., Connes, P., Tuo, N., Ouattara, S., Pichon, A. & Dah, C.S. The PhysioFlow thoracic impedancemeter is not valid for the measurements of cardiac hemodynamic parameters in chronic anemic patients. *PLoS One* 8, e79086 (2013).
74. Botero, M., Kirby, D., Lobato, E.B., Staples, E.D. & Gravenstein, N. Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: Comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO<sub>2</sub> rebreathing. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18, 563-572 (2004).
75. Chand, R., Mehta, Y. & Trehan, N. Cardiac output estimation with a new Doppler device after off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20, 315-319 (2006).
76. Compton, F., Wittrock, M., Schaefer, J.H., Zidek, W., Tepel, M. & Scholze, A. Noninvasive cardiac output determination using applanation tonometry-derived radial artery pulse contour analysis in critically ill patients. *Anesth Analg* 106, 171-174, table of contents (2008).
77. Pestel, G., Fukui, K., Higashi, M., Schmidtman, I. & Werner, C. Metaanalysen zur Messgenauigkeit nichtinvasiver hämodynamischer Überwachungstechnologien bei Erwachsenen. *Der Anaesthesist* 67, 409-425 (2018).



78. Squara, P. Bioreactance: A New Method for Non-invasive Cardiac Output Monitoring. 619-630 (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2008).
79. Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R.A., Fraser, A.G., Anker, S.D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C.S.P., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D.A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S.D., Vasan, R.S., Rutten, F.H., Voors, A.A., Ruschitzka, F., Paulus, W.J., Seferovic, P. & Filippatos, G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 40, 3297-3317 (2019).
80. Reddy, Y.N.V., Carter, R.E., Obokata, M., Redfield, M.M. & Borlaug, B.A. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 138, 861-870 (2018).
81. Dzhioeva, O. & Belyavskiy, E. Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. *Ther Clin Risk Manag* 16, 769-785 (2020).
82. S, S.K., Desai, N., Gona, O.J., K, V.K. & B, M. Impact of Updated 2016 ASE/EACVI VIS-À-VIS 2009 ASE Recommendation on the Prevalence of Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressures in Patients with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Imaging* 29, 31-43 (2021).
83. Hackshaw, A. Small studies: strengths and limitations. *Eur Respir J* 32, 1141-1143 (2008).

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Max Fritschka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Test-Retest-Reliabilität der nicht-invasiven Herzzeitvolumenmessung durch Bioreaktanz unter Belastung bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie arterieller Hypertonie“; „Test-retest reliability of non-invasive cardiac output measurement using bioreactance during exercise in patients with heart failure with preserved ejection fraction and arterial hypertension“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

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

## Publikationsliste

### Publikationen:

Fritschka M, Schlegl M, Borges A, Werner M, Gebker R, Pieske B, Kelle S. Unusual case of ATTR amyloidosis with cardiac manifestation and situs inversus totalis. Clin Res Cardiol. 2017 Apr;106(4):311-316. doi: 10.1007/s00392-016-1067-9. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28116497; PMCID: PMC5360841.

Tahirović E, Lashki DJ, Trippel TD, Tscholl V, Fritschka M, Musial-Bright L, Busjahn A, Kolip P, Störk S, Rauchfuß M, Inkrot S, Lainscak M, Apostolović S, Vesković J, Lončar G, Doehner W, Zelenak C, Düngen HD. Validation of the FEW16 questionnaire for the assessment of physical well-being in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD study. ESC Heart Fail. 2015 Sep;2(3):194-203. doi: 10.1002/ehf2.12045. Epub 2015 Jul 20. PMID: 27708856; PMCID: PMC5034814.

Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Düngen HD. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. Vasc Med. 2017 Aug;22(4):292-300. doi: 10.1177/1358863X17706752. Epub 2017 May 30. PMID: 28555533.

### Kongressbeiträge:

F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann, S. Litmeier, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, C. Zelenak, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, B. Pieske, W. Dinh, H.-D. Düngen (Berlin, Wuppertal). Reliability of Peripheral Arterial Tonometry for Assessment of Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced EF, Diabetic Nephropathy and Arterial Hypertension. 83. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 19. – 22.04.2017;

S. Beckmann, F. Weisrock, M. Fritschka, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, W. Dinh, H.-D. Düngen (Berlin, Wuppertal). Non-invasive monitoring of peripheral and cardiac influence on exercise limitation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. 83. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 19. – 22.04.2017

J. Wagner, M. Farinnaci, S. Beckmann, S. Litmeier, F. Weisrock, M. Fritschka, S. Radenovic, E. Tahirovic, D. Hashemi, W. Dinh, H.-D. Düngen (Berlin, Wuppertal). Test-retest-reliability of circulating endothelial and endothelial progenitor cells in peripheral blood in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. 83. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 19. – 22.04.2017;66

F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann, S. Litmeier, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, C. Zelenak, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, B. Pieske, W. Dinh, H.-D. Düngen. Reliability of Peripheral Arterial Tonometry for Assessment of Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced EF, Diabetic Nephropathy and Arterial Hypertension. 4th World Congress on Acute Heart Failure, Pairs, 29.04 – 02.05.2017;

S. Litmeier, F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, A. Busjahn, W. Dinh, H.-D. Düngen. Reliability of biomarkers (NT-proBNP, Gal-3, NGAL, hsTnT, AVP, ST-2, MDA) in patients with HFrEF, HFpEF, diabetic nephropathy and arterial hypertension. 4th World Congress on Acute Heart Failure, Pairs, 29.04 – 02.05.2017

J. Wagner, M. Farinnaci, S. Beckmann, S. Litmeier, F. Weisrock, M. Fritschka, S. Radenovic, E. Tahirovic, D. Hashemi, W. Dinh, H.-D. Düngen. Test-retest-Reliability of explorative measurement of CEC and EPC from peripheral blood in patients with systolic and diastolic heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. 4th World Congress on Acute Heart Failure, Pairs, 29.04 – 02.05.2017

S. Beckmann, F. Weisrock, M. Fritschka, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, W. Dinh, H.-D. Düngen. Non-invasive monitoring of peripheral and cardiac influence on exercise limitation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. European Heart Journal, Volume 38, Issue suppl\_1, 1 August 2017, ehx493.P5271, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P5271>, Published: 29 August 2017

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Burkert Pieske für die Möglichkeit bedanken, dass meine Dissertation an der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie an der Charité zu Berlin durchgeführt werden konnte.

Prof. Dr. Hans-Dirk Düngen und PD Dr. Wilfried Dinh danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas sowie für die Betreuung während der Promotion. Ein großer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere Dr. Tobias Trippel, Dr. Elvis Tahirovic und Dr. Andreas Busjahn, die immer unterstützend zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre Unterstützung und stetige Motivation bei dem Anfertigen dieser Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich allen Teilnehmern dieser Studie, die eine Durchführung erst möglich gemacht haben.