

DISSERTATION

Assoziation zwischen Biomarkern sowie echokardiografischen Parametern  
der diastolischen Dysfunktion mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen  
mit HFpEF

Association of Biomarkers and Echocardiographic Parameters of Diastolic  
Dysfunction with Exercise Tolerance in Patients with HFpEF

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Amelie Beblo

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Frank Edelmann

Datum der Promotion: 29.11.2024

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>1</b>
<b>Deutsch .....</b>	<b>1</b>
<b>Englisch .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Definition, Formen und Schweregrade der Herzinsuffizienz .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Epidemiologische Bedeutung und Prognose der Herzinsuffizienz .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Risikofaktoren und Ursachen der Herzinsuffizienz .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) .....</b>	<b>7</b>
1.4.1 Pathogenetische und pathophysiologische Aspekte der HFpEF .....	7
1.4.2 Risikofaktoren der HFpEF .....	11
1.4.3 Leitsymptom „Reduzierte Belastungstoleranz“ .....	12
1.4.4 Diagnosestellung der HFpEF .....	12
1.4.5 Echokardiografie bei HFpEF .....	14
1.4.6 Prognose der HFpEF .....	19
1.4.7 Prävention und Therapie der HFpEF .....	19
<b>1.5 Die Biomarker N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) und Brain Natriuretic Peptide (BNP) .....</b>	<b>20</b>
1.5.1 Synthese von NT-proBNP und BNP .....	20
1.5.2 Sekretion und Sekretionsstimuli von Brain Natriuretic Peptide (BNP) .....	21
1.5.3 Rezeptoren .....	21
1.5.4 Effekte von Brain Natriuretic Peptide (BNP) .....	21
1.5.5 Interaktionen von Brain Natriuretic Peptide (BNP) mit körpereigenen Gegenregulationssystemen .....	22
1.5.6 Effektivität bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz .....	23
1.5.7 Bedeutung der natriuretischen Peptide in der klinischen Praxis .....	24
1.5.8 BNP und NT-proBNP-Serumkonzentrationen unter Belastungsbedingungen .....	25
<b>1.6 Weitere Biomarker bei HFpEF .....</b>	<b>26</b>
1.6.1 Mid-Regional pro-Adrenomedullin .....	26
1.6.2 Endothelin-1 .....	27
1.6.3 Copeptin .....	28
<b>1.7 Zielstellung .....</b>	<b>29</b>
<b>2 Material und Methodik .....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Studiendesign und -planung .....</b>	<b>30</b>

2.2	Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die German HFpEF Study.....	31
2.3	Erstellung der untersuchten Studienpopulation für die vorliegende Arbeit.....	32
2.4	Ablauf der Untersuchungen.....	33
2.5	Anamnese und körperliche Basisparameter .....	34
2.6	Transthorakale Echokardiografie .....	34
2.7	Stressechokardiografie .....	35
2.8	6-Minuten-Gehtest.....	36
2.9	Spiroergometrie .....	37
2.10	Laboranalyse .....	39
2.11	Statistische Auswertung .....	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
3.1	<b>Betrachtung der Gesamtkohorte .....</b>	<b>42</b>
3.1.1	Basischarakteristika.....	42
3.1.2	Betrachtung der Basischarakteristika unter Berücksichtigung der maximalen Wattstufe in der Stressechokardiografie .....	45
3.1.3	Korrelationsanalyse der echokardiografischen sowie laborchemischen Parameter.....	46
3.1.4	Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz .....	48
3.1.5	Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz .....	49
3.1.1	Erstellung einer Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse: Modelle zur Prädiktion der peakVO2 durch E/e' .....	51
3.2	<b>Betrachtung von <math>\Delta</math>NT-proBNP .....</b>	<b>53</b>
3.3	<b>Betrachtung der Subgruppen „männlich“ und „weiblich“ .....</b>	<b>54</b>
3.3.1	Basischarakteristika.....	54
3.3.2	Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „weiblich“ .....	57
3.3.1	Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „weiblich“ .....	58
3.3.2	Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „männlich“ .....	60
3.3.3	Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „männlich“ .....	61
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1	<b>Echokardiografische Parameter der diastolischen Dysfunktion und Belastungstoleranz bei HFpEF .....</b>	<b>63</b>
4.1.1	Echokardiografische Parameter in Ruhe .....	63
4.1.2	Echokardiografische Parameter unter Belastung.....	65
4.2	<b>Biomarker und Belastungstoleranz bei HFpEF.....</b>	<b>67</b>
4.2.1	NT-proBNP in Ruhe.....	67
4.2.2	NT-proBNP unter Belastung .....	68

4.2.3 Weitere Biomarker .....	70
<b>4.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede .....</b>	<b>71</b>
<b>4.3 Limitationen.....</b>	<b>74</b>
<b>4.4 Schlussfolgerung .....</b>	<b>75</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>95</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>96</b>
<b>Publikationsliste.....</b>	<b>97</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>98</b>
<b>Bescheinigung zur statistischen Beratung.....</b>	<b>99</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	
<b>ΔNT-proBNP</b>	belastungsinduzierte Veränderung von NT-proBNP
<b>6-MWD</b>	engl. 6-Minute-Walking-Distance (6-Minuten-Gehstrecke)
<b>6-MWT</b>	engl. 6-Minute-Walking-Test (6-Minuten-Gehtest)
<b>A</b>	engl. Atrial Contribution (spätdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit)
<b>a'</b>	Spätdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
<b>ACE</b>	engl. Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
<b>AUC</b>	engl. Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
<b>BeTol</b>	Belastungstoleranz
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BNP</b>	engl. Brain Natriuretic Peptide (B-Typ natriuretisches Peptid)
<b>cGMP</b>	engl. cyclic Guanosine Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat)
<b>CI</b>	engl. Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
<b>COPD</b>	engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
<b>CPET</b>	engl. Cardiopulmonary Exercise Testing (Spiroergometrie)
<b>CTA</b>	Computertomografische Angiografie
<b>DICOM</b>	engl. Digital Imaging and Communications in Medicine
<b>DZHK</b>	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung
<b>E</b>	engl. Early Filling (frühdiaastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit)
<b>e'</b>	frühdiaastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraessigsäure
<b>EDV</b>	enddiastolisches Volumen
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ELISA</b>	engl. Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay
<b>ESC</b>	engl. European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
<b>FDA</b>	engl. Food and Drug Administration
<b>FEV1</b>	engl. Forced Expiratory Pressure in 1 Second (Einsekundenkapazität)
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>HbA1C</b>	glykiertes Hämoglobin
<b>HFmrEF</b>	engl. Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion)
<b>HFpEF</b>	engl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
<b>HFrEF</b>	engl. Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion)
<b>IL-1</b>	Interleukin-1
<b>IQR</b>	engl. Interquartilerange (Interquartilabstand)
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>LAVI</b>	linksatrialer Volumenindex
<b>LAP</b>	engl. Left Atrial Pressure (linksatrialer Druck)
<b>LV</b>	linksventrikulär

<b>LVEDP</b>	engl. Left Ventricular End Diastolic Pressure (linksventrikulärer enddiastolischer Druck)
<b>LVFP</b>	engl. Left Ventricular Filling Pressures (linksventrikuläre Füllungsdrücke)
<b>LVEF</b>	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LR-</b>	negative Likelihood Ratio
<b>LR+</b>	positive Likelihood Ratio
<b>LVM</b>	linksventrikuläre Masse
<b>LVMI</b>	linksventrikulärer Massenindex
<b>MR-proADM</b>	engl. Mid-Regional pro Adrenomedullin
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>MV</b>	engl. Transmitral Velocity (transmitrale Flussgeschwindigkeit)
<b>NO</b>	engl. Nitric Oxide (Stickstoffmonoxid)
<b>NPR</b>	engl. Natriuretic Peptide Receptor (Natriuretischer Peptid Rezeptor)
<b>NPV</b>	engl. Negative Predictive Value (negative prädiktiver Wert)
<b>NT-proBNP</b>	engl. N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (aminoterminal pro-B-Typ natriuretisches Peptid)
<b>NYHA</b>	engl. New York Heart Association
<b>PCWP</b>	engl. Pulmonary Capillary Wedge Pressure (pulmonalkapillärer Verschlussdruck)
<b>PeakVO2</b>	Sauerstoffverbrauch bei der maximalen Belastungsstufe
<b>PKG</b>	Proteinkinase G
<b>PPV</b>	engl. Positive Predictive Value (positiv prädiktiver Wert)
<b>PW-Doppler</b>	engl. Pulsed Wave Doppler
<b>PW-TDI</b>	engl. Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>RER</b>	engl. Respiratory Exchange Rate (respiratorischer Quotient)
<b>ROC</b>	engl. Receiver Operating Characteristic
<b>ROS</b>	engl. Reactive Oxygen Species (reaktive Sauerstoffspezies)
<b>RWT</b>	engl. Relative Wall Thickness (relative Wanddicke)
<b>s'</b>	systolische Mitralanulusgeschwindigkeit
<b>sGC</b>	engl. soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase)
<b>SE</b>	Stressechokardiografie
<b>SGLT-2-Inhibitor</b>	engl. Sodium-Glucose-Linked-Transporter-2-Inhibitor (Natrium-Glucose-Kotransporter-2-Inhibitoren)
<b>SNS</b>	Sympathisches Nervensystem
<b>SPECT</b>	engl. Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie)
<b>SpO2</b>	periphere Sauerstoffsättigung
<b>sST2</b>	engl. soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (löslicher Rezeptor der Tumorgeneseunterdrückung 2)
<b>TDI</b>	engl. Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler)
<b>TGF-β</b>	engl. Transforming Growth Factor β (Transformierender Wachstumsfaktor β)
<b>TNF-α</b>	Tumornekrosefaktor-α
<b>TR Vmax</b>	maximale Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit
<b>VC</b>	engl. Vital Capacity (Vitalkapazität)
<b>VCO2</b>	Kohlendioxidabgabe
<b>VO2</b>	Sauerstoffaufnahme

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). .....	5
Tabelle 2. Grenzwerte zur Diagnosestellung der HFpEF der Labordiagnostik und Echokardiografie in Ruhe nach vereinfachter Empfehlung der ESC. ....	13
Tabelle 3. Subjektiv empfundene Anstrengung unter Belastung nach Gunnar Borg. ....	37
Tabelle 4. Verwendetes Material und Methoden zur quantitativen Bestimmung der Biomarker .....	40
Tabelle 5. Basischarakteristika der Gesamtkohorte. ....	42
Tabelle 6. Transthorakale Echokardiografie in Ruhe und unter Belastungsbedingungen. ....	43
Tabelle 7. Biomarker bei Herzinsuffizienz.....	44
Tabelle 8. Parameter der Belastungstoleranz.....	44
Tabelle 9. Basischarakteristika der Gesamtkohorte unterteilt anhand der maximal erreichten Wattstufe in der Stressechokardiografie (25, 50, 75, 100 Watt).....	45
Tabelle 10. Multivariate lineare Regression für peakVO <sub>2</sub> [ml/kg/min]. ....	48
Tabelle 11. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m] .....	48
Tabelle 12. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie.....	49
Tabelle 13. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressecho- kardiografie.....	49
Tabelle 14. Multivariate lineare Regression für peakVO <sub>2</sub> [ml/kg/min] .....	50
Tabelle 15. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m] .....	50
Tabelle 16. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie.....	50
Tabelle 17. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressecho- kardiografie.....	50
Tabelle 18. Receiver-Operating Characteristic: E/e' > 9,65 für peakVO <sub>2</sub> < 14 [ml/kg/min]. ..	51
Tabelle 19. Receiver-Operating Characteristic: E/e' > 13 für peakVO <sub>2</sub> < 14 [ml/kg/min]. ....	51
Tabelle 20. Basischarakteristika der Gesamtkohorte unterteilt anhand der belastungs- induzierten NT-proBNP-Veränderung (Anstieg, kein Anstieg).....	53
Tabelle 21. Basischarakteristika der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich). .....	54

Tabelle 22. Transthorakale Echokardiografie in Ruhe und unter Belastungsbedingungen der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich).....	55
Tabelle 23. Biomarker bei Herzinsuffizienz der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich) .....	56
Tabelle 24. Parameter der Belastungstoleranz der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich) .....	56
Tabelle 25. Multivariate lineare Regression für peakVO <sub>2</sub> [ml/kg/min] der Subgruppe „weiblich“ .....	57
Tabelle 26. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m] der Subgruppe „weiblich“ .....	57
Tabelle 27. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressechokardiografie der Subgruppe „weiblich“ .....	58
Tabelle 28. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie der Subgruppe „weiblich“ .....	58
Tabelle 29. Multivariate lineare Regression für peakVO <sub>2</sub> [ml/kg/min] der Subgruppe „weiblich“ .....	59
Tabelle 30. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m] der Subgruppe „weiblich“ .....	59
Tabelle 31. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressechokardiografie der Subgruppe „weiblich“ .....	59
Tabelle 32. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie der Subgruppe „weiblich“ .....	60
Tabelle 33. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe bei der Stressechokardiografie der Subgruppe „männlich“ .....	60
Tabelle 34. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe bei der Spiroergometrie der Subgruppe „männlich“ .....	61



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Darstellung der Pathogenese der HFpEF .....	9
Abbildung 2. Schematische Darstellung der Formen der linksventrikulären Konfiguration anhand von relativer Wanddicke (RWT) und linksventrikulärem Massenindex (LVMI) .....	16
Abbildung 3. Schematische Darstellung der Füllungsmuster der diastolischen Dysfunktion und ihrer Einteilung in Schweregrade bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion anhand des Quotienten E/A. ....	17
Abbildung 4 Links: Schematische Darstellung der Verschiebung der Klappenebene während Systole und Diastole im Vierkammerblick .....	18
Abbildung 5. Synthese von Brain Natriuretic Peptide (BNP) und des Spaltprodukts N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) .....	20
Abbildung 6. Übersicht über Stimuli, Effekte und Interaktionen der Sekretion von Brain Natriuretic Peptide (BNP) .....	23
Abbildung 7. Erstellung der Kohorte für die Untersuchung (n=42) aus der Gesamtstichprobe (n=138) der German HFpEF Study. ....	33
Abbildung 8. Schematische Darstellung des Ablaufs der Stressechokardiografie .....	36
Abbildung 9. Schematische Darstellung des Ablaufs der Spiroergometrie.....	39
Abbildung 10. Korrelationsmatrix zur Visualisierung der Korrelationen von echokardiografischen Parametern, Biomarkern, Body Mass Index, Nierenfunktion, Hämoglobin und Parametern der Belastungstoleranz .....	47
Abbildung 11. Receiver Operating Characteristic: $E/e' > 9,65$ für $peakVO_2 < 14$ [ml/kg/min]52	
Abbildung 12. Receiver Operating Characteristic: $E/e' > 13$ für $peakVO_2 < 14$ [ml/kg/min]..	52

# Abstract

## Deutsch

### Hintergrund:

Mehr als die Hälfte der Patient\*innen mit Herzinsuffizienz leiden an Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (engl. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF). Ein Hauptsymptom stellt die eingeschränkte Belastungstoleranz (BeTol) dar. In der Diagnostik der HFpEF haben sich echokardiografische Parameter der diastolischen Dysfunktion wie  $E/e'$  und kardiale Biomarker wie aminoterminal pro B-Typ natriuretisches Peptid (engl. N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP) etabliert. Ziel dieser Arbeit ist es, Assoziationen zwischen  $E/e'$  sowie kardialen Biomarkern und der BeTol bei HFpEF zu untersuchen.

### Methoden:

Daten von 42 prospektiv in die German HFpEF Study eingeschlossenen Patient\*innen wurden analysiert. Bei allen Patient\*innen wurde eine transthorakale Echokardiografie, Stressechokardiografie, Spiroergometrie sowie ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Die Bestimmung der Serumkonzentration von NT-proBNP erfolgte in Ruhe und nach Belastung. Mittels bivariater Korrelationsanalysen, multivariater linearer Regressionsmodelle und Receiver Operating Curve (ROC) Analysen wurden Assoziationen zwischen Parametern der BeTol und kardialen Biomarkern untersucht. In einer Subanalyse wurden die Patient\*innen entsprechend des Geschlechts kategorisiert.

### Ergebnisse:

42 Patient\*innen wurden in die Analyse eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 75,6 Jahren; 57,1% waren weiblich. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei 55,5%. NT-proBNP betrug im Median 422ng/l in Ruhe sowie 493 ng/l nach Belastung. Die mediane belastungsinduzierte Veränderung von NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) lag bei + 35ng/l.  $E/e'$  betrug im Median 10,5 in Ruhe und 13,2 bei max. Belastungsstufe.

$E/e'$  in Ruhe war mit der BeTol assoziiert ( $p=0,048$  bzw.  $p=-0,032$ ). Die ROC-Analyse ergab für  $E/e'$  in Ruhe einen negativ prädiktiven Wert von 0,929 (Grenzwert: 9,65) und einen positiv prädiktiven Wert von 0,846 (Grenzwert: 13) für  $\text{peakVO}_2 </> 14\text{ml/kg/min}$  (Area Under the Curve: 0,81).

NT-proBNP in Ruhe sowie  $\Delta$ NT-proBNP waren mit der BeTol assoziiert ( $p=0,036$  bzw.  $p=0,018$ ).

Bei Frauen waren NT-proBNP in Ruhe sowie  $\Delta$ NT-proBNP, bei Männern  $E/e'$  in Ruhe mit der BeTol assoziiert.

**Schlussfolgerung:**

Die Ergebnisse verdeutlichen den Zusammenhang von diastolischer Dysfunktion sowie neurohormonaler Aktivierung mit der BeTol bei Patient\*innen mit HFpEF. Der Grenzwert  $E/e'$  in Ruhe  $< 9,65$  bzw.  $> 13$  kann bei Patient\*innen mit HFpEF den Ausschluss bzw. das Vorliegen einer  $peakVO_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$  unterstützen. Nach Validierung der Ergebnisse durch eine größere Kohorte könnte die Bestimmung von  $E/e'$  bei Patient\*innen helfen, die BeTol einzuschätzen. Geschlechtsspezifische Differenzen weisen darauf hin, dass bei Männern und Frauen unterschiedliche Mechanismen der eingeschränkten BeTol vorliegen. Ein differenziertes Wissen über geschlechtsspezifische Prozesse kann zudem helfen, die Pathophysiologie der HFpEF besser zu verstehen und zielgerichtete Therapien zu entwickeln.

## Englisch

### Background:

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for more than half all heart failure (HF) cases. Reduced exercise tolerance is a cardinal symptom of HFpEF. Echocardiographic parameters of diastolic dysfunction e.g.  $E/e'$  as well as cardiac biomarkers e.g. N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) are established diagnostic tools in patients with HFpEF. This study aims to examine associations of  $E/e'$  and cardiac biomarkers with exercise tolerance in patients with HFpEF.

### Methods:

Data from 42 patients was analysed who were prospectively enrolled in the "German HFpEF Study". All patients underwent transthoracic echocardiography, stress echocardiography, cardiopulmonary exercise testing and 6-minute-walking-test. Cardiac biomarkers were measured before and after exercise. Associations of  $E/e'$  and cardiac biomarkers with exercise tolerance were examined by using bivariate correlation, multivariate linear regression and Receiver Operating Curve (ROC) analysis. For sub analysis, patients were categorized by sex.

### Results:

A total of 42 patients were included into this analysis. Median age was 75.6 years. 57.1% were female. Median left ventricular ejection fraction was 55.5%. Median NT-proBNP at rest was 422ng/l, median NT-proBNP post exercise was 492ng/l. Median exercise induced change of NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) was 35ng/l. Median  $E/e'$  was 10.5 at rest and 13.2 at peak exercise.

$E/e'$  at rest was significantly associated with exercise tolerance ( $p=0.048$  respectively  $p=0.032$ ). In ROC analysis,  $E/e'$  at rest had a negative predictive value of 0.929 (cut-off: 9.65) and a positive predictive value of 0.846 (cut-off: 13) for peakVO<sub>2</sub>  $\leq$  14 ml/kg/min (Area Under the Curve: 0.81).

NT-proBNP at rest and  $\Delta$ NT-proBNP were significantly associated with exercise tolerance ( $p=0.036$  respectively  $p=0.018$ ).

In women, NT-proBNP at rest and  $\Delta$ NT-proBNP were significantly associated with exercise tolerance. In men,  $E/e'$  at rest was significantly associated with exercise tolerance.

### Conclusion:

Our findings suggest an association of diastolic dysfunction and biomarkers of neurohormonal activation with exercise tolerance in patients with HFpEF. The calculated  $E/e'$  cut-offs at rest of  $< 9.56$  respectively 13 could support the diagnosis or exclusion of peakVO<sub>2</sub>  $< 14$  ml/kg/min in patients with HFpEF. After validation of these results by a greater cohort, measurement of  $E/e'$  could help to estimate exercise tolerance in patients with HFpEF. Sex specific differences indicate different underlying mechanisms of reduced exercise tolerance in men and women. Further sex specific analyses could support the understanding of underlying pathways and guide the way towards targeted therapies.

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition, Formen und Schweregrade der Herzinsuffizienz

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (engl. European Society of Cardiology, ESC) definiert die Herzinsuffizienz als klinisches Syndrom, das mit Hauptsymptomen wie Dyspnoe, Knöchelödemen und Fatigue einhergeht, und von klinischen Zeichen wie pulmonalen Rasselgeräuschen, oberer Einflusstauung oder peripheren Ödemen begleitet werden kann. Ursächlich sind strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen des Herzens, die zu erhöhten intrakardialen Drücken und/oder inadäquatem Herzzeitvolumen führen (1, 2).

Die Herzinsuffizienz kann anhand des Zeitaspektes in eine akute, akut dekompensierte und chronische Herzinsuffizienz unterteilt werden. Eine weitere Einteilung kann nach dem betroffenen Ventrikel in Links-, Rechts- und Globalherzinsuffizienz vorgenommen werden (2).

Bei der Durchführung von Studien hat sich die Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) etabliert.

Die LVEF stellt das Verhältnis von endsystolischem zu enddiastolischem Volumen dar und ist somit ein Maß für die systolische ventrikuläre Funktion (2). In der aktuellen Leitlinie der ESC werden folgende drei Subtypen der Herzinsuffizienz definiert (1).

- (1) Bei Patient\*innen mit einer LVEF von  $\geq 50\%$  und Symptomen einer Herzinsuffizienz sowie nachweislich pathologischen Veränderungen des Herzens und/oder erhöhter Serumkonzentration natriuretischer Peptide liegt eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (**HFpEF**) vor.
- (2) Bei Patient\*innen mit herzinsuffizienztypischer Symptomatik und einer LVEF zwischen 41% und 49% liegt eine Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (**HFmrEF**) vor.
- (3) Von einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (**HFrEF**) spricht man bei entsprechender Symptomatik und einer LVEF von  $\leq 40\%$ .

Die Herzinsuffizienz kann zudem hinsichtlich des Schweregrades klassifiziert werden. Hierzu dient die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), die die Schweregrade der Herzinsuffizienz anhand der Symptomatik unter Belastung beurteilt. Hierbei sind vier Klassen

definiert, wobei in NYHA Klasse I keine Einschränkungen oder Beschwerden bei normaler Aktivität bestehen und bei NYHA Klasse IV keinerlei körperliche Aktivität ohne Beschwerden mehr möglich ist und Symptome bereits in Ruhe auftreten (1).

**Tabelle 1. Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) zur Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade anhand der Symptome während körperlicher Belastung (1).**

Klasse	NYHA-Kriterien
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität verursacht keine inadäquate Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefrei in Ruhe, aber normale körperliche Aktivität verursacht inadäquate Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
III	Ausgeprägte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefrei in Ruhe, aber geringe körperliche Aktivität verursacht inadäquate Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome sind in Ruhe vorhanden. Jegliche körperliche Aktivität verstärkt die Beschwerden.

## 1.2 Epidemiologische Bedeutung und Prognose der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Diagnose mit weitreichender Bedeutung für Patient\*innen und Gesundheitssysteme (3-7). In der Framingham-Studie wurde beobachtet, dass jede fünfte Person im Laufe ihres Lebens an einer Herzinsuffizienz erkrankt (8).

Verschiedene Studien beschreiben eine Prävalenz von bis zu 4,2% (9, 10).

Dunlay et al. analysierten mehrere Studien hinsichtlich epidemiologischer Trends. Seit den 1990er-Jahren ist die Inzidenz tendenziell gefallen, die Prävalenz jedoch gestiegen (11). Es wird angenommen, dass die gestiegene Prävalenz auf ein verbessertes Überleben

zurückzuführen und Folge der demografischen Veränderungen hin zu einer alternden Bevölkerung ist (7, 11). Savarese et Lund weisen zudem darauf hin, dass der Wandel in Entwicklungsländern hin zum westlichen Lebensstil zu einer globalen Zunahme an Herzinsuffizienz führen kann (12).

Unter Betrachtung der Subtypen zeigt sich eine Zunahme der HFpEF seit den 1980er-Jahren von 41,0% auf 56,17%, womit sie aktuell die häufigste Form der Herzinsuffizienz darstellt (13).

Krankenhausaufenthalte sind bei Patient\*innen mit einer Herzinsuffizienz häufig und verursachen weltweit hohe Kosten für die Gesundheitssysteme (11, 14).

In Deutschland wurden 2019 knapp eine halbe Million Patient\*innen wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert, was einen Anstieg im Vergleich zu den Vorjahren 2017 und 2018 darstellt. Damit stellt die Herzinsuffizienz die häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patient\*innen dar (7).

Die Mortalität der Herzinsuffizienz ist altersabhängig sehr hoch. Ho et al. zeigten 1993 in einer Analyse der Framingham-Kohorte 5-Jahres-Überlebensraten von 25% für Männer und 38% für Frauen (9). In der Olmsted-Kohorte mit 2762 Proband\*innen zeigte sich eine zunehmende 5-Jahres Mortalität von 24,4% bei Patient\*innen im Alter von 60 Jahren auf bereits 54,4% im Alter von 80 Jahren (14).

Zwar leiden vor allem ältere Menschen an einer Herzinsuffizienz (9), jedoch nimmt die Erkrankungshäufigkeit bei jüngeren Patient\*innen im Alter unter 45 Jahren zu (15).

Die Zahl der Menschen über 67 Jahren in Deutschland stieg seit 1990 um 54% an. Laut einer Hochrechnung des Statistischen Bundesamtes von 2019 ist ein Anstieg in den nächsten 20 Jahren um weitere 5 bis 6 Millionen zu erwarten (16). Die Altersabhängigkeit der Prävalenz, Inzidenz und der Krankheitsverläufe im Zusammenhang mit der hohen Lebenserwartung, lässt somit eine zunehmende Bedeutung der Herzinsuffizienz erwarten.

### **1.3 Risikofaktoren und Ursachen der Herzinsuffizienz**

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der Herzinsuffizienz zählen Bewegungsmangel, Nikotinabusus, exzessiver Alkoholkonsum, Diabetes mellitus und Adipositas (1, 17).

In der westlichen Welt werden rund 70-90% aller Herzinsuffizienzfälle auf eine Koronare Herzkrankheit (KHK) und/oder arteriellen Hypertonus zurückgeführt (17).

Weitere bekannte Ursachen für die Entstehung der Herzinsuffizienz sind Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathien. Auch angeborene Herzfehler, Infektionen, Medikamente, infiltrative und metabolische Erkrankungen, Speicherkrankheiten, Muskeldystrophien und Perikarderkrankungen können ursächlich für eine Herzinsuffizienz sein (1).

### **1.4 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)**

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion ist durch eine erhaltene systolische Funktion (LVEF  $\geq$  50%) und eine diastolische Dysfunktion gekennzeichnet (1, 18).

#### **1.4.1 Pathogenetische und pathophysiologische Aspekte der HFpEF**

Die der HFpEF zugrunde liegenden zellulären Mechanismen sind noch nicht gänzlich geklärt. Paulus et Tschöpe veröffentlichten 2013 ein detailliertes Modell zur Pathogenese, welches bisherige Forschungsergebnisse miteinander verknüpft (19). Demnach wird ein systemischer, proinflammatorischer Zustand als Ausgangspunkt und eine Störung des Signalweges von Stickstoffmonoxid (engl. Nitric Oxide, NO), zyklischem Guanosinmonophosphat (engl. Cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) und der Proteinkinase G (PKG) als wichtiger Faktor für die Entwicklung der HFpEF angenommen. Dieser Zustand resultiert direkt oder indirekt aus den bei dieser Patientengruppe oft multipel vorliegenden Komorbiditäten. Insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht sind hier von hoher Relevanz. Durch



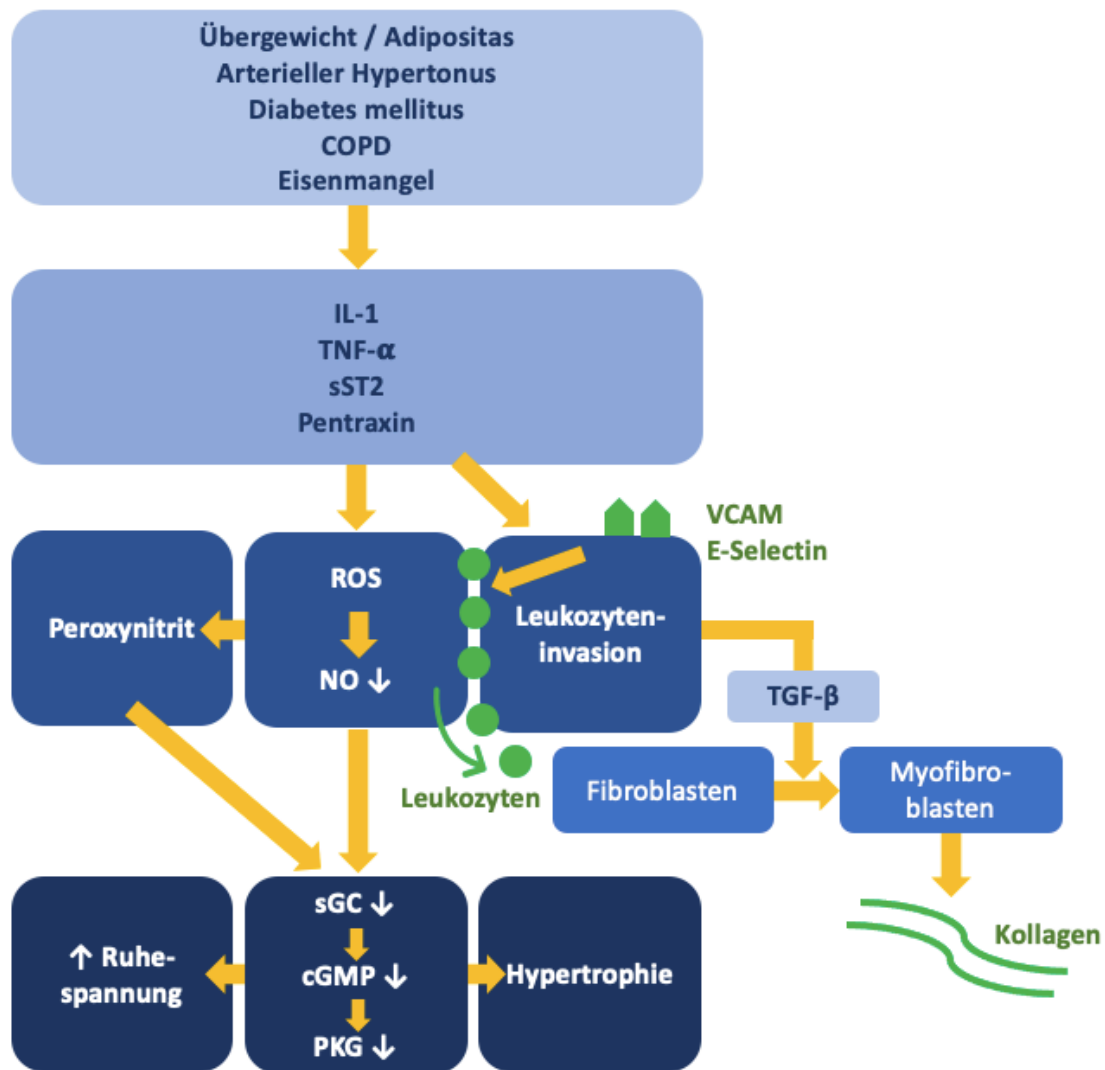
systemische proinflammatorische Prozesse entsteht eine mikrovaskuläre endotheliale Inflammation der koronaren Gefäße. Dabei werden Adhäsionsmoleküle exprimiert und Leukozyten wandern in das umliegende Gewebe ein. Im Rahmen dieser Entzündungsreaktion werden reaktive Sauerstoffverbindungen frei, wodurch die Bioverfügbarkeit von NO, der Gehalt von cGMP und die Aktivität der PKG in den betroffenen Kardiomyozyten herabgesetzt wird.

Durch die Störung des NO-cGMP-PKG-Signalweges entfällt zum einen ein hemmender Mechanismus gegenüber myokardialen Hypertrophiereizen. Zum anderen wird das Muskelprotein Titin, das die myokardiale Rückstellkraft und diastolische Dehnbarkeit beeinflusst, in eine steifere Isoform mit erhöhter Ruhespannung durch Hypophosphorylierung überführt. Die myokardiale Relaxation wird verlangsamt.

Neben den oben genannten Auswirkungen des gestörten NO-cGMP-PKG-Signalweges kommt es durch die an der Entzündung beteiligten Mediatoren und Zellen zu weiteren Veränderungen.

Die im Rahmen der Entzündungsreaktion entstehenden reaktiven Sauerstoffverbindungen bewirken eine geringere Kalziumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum und somit einen erhöhten zytosolischen Kalziumgehalt während der Diastole, sodass vor allem bei hoher Herzfrequenz eine höhere Ruhespannung der Kardiomyozyten besteht. Überdies führen proinflammatorische Entzündungsmediatoren zu einer Differenzierung von Myofibroblasten, welche unter anderem eine vermehrte Ablagerung von Kollagen verursachen. Des Weiteren ist die Antwort des Endothels auf Vasodilatoren aufgrund der Inflammation herabgesetzt.

Die geschilderten Prozesse bedingen strukturelle und funktionelle Veränderungen des Myokards, die zu einer erhöhten Steifigkeit und verminderten Relaxation führen. Dies bildet die Grundlage für die der HFpEF zugrunde liegende Hauptpathologie – die diastolische Dysfunktion (19).



**Abbildung 1. Schematische Darstellung der Pathogenese der HFpEF.** Eigene Abbildung nach Paulus et Tschöpe (19). COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. IL-1 = Interleukin-1. TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ . sST2 = engl. soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (löslicher Rezeptor der Tumorgenesesuppression 2). ROS = engl. Reactive Oxygen Species (reaktive Sauerstoffspezies). TGF- $\beta$  = Transforming Growth Factor  $\beta$  (Transformierender Wachstumsfaktor  $\beta$ ). sGC = engl. soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase). cGMP = engl. cyclic Guanosin Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat). PKG = Proteinkinase G.

Während der Diastole füllen sich die Ventrikel mit Blut. Dieser Prozess wird primär durch die aktive Myokardrelaxation und die passive Ventrikelsteifigkeit bestimmt (2). Zu einem geringeren Teil trägt die aktive Vorhofkontraktion zur Ventrikelfüllung bei (20).

Bei der diastolischen Dysfunktion kann der Ventrikel nicht auf eine ausreichende Vorlast (enddiastolisches Volumen, EDV) bei tolerabel niedrigem intrakardialen Druck gefüllt werden, da die aktive Relaxation, die passive Steifigkeit und/oder die synchrone Vorhofkontraktion gestört sind (2, 21).

Die erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücke leiten sich fort und führen über den linken Vorhof zu einer Erhöhung des pulmonalkapillären Drucks (2).

Zusätzlich zur diastolischen Dysfunktion können ebenfalls Störungen der linksventrikulären systolischen Funktion, der biatrialen Funktion und der rechtsventrikulären Funktion auftreten. Auch Veränderungen der Perikardfunktion sind möglich.

Des Weiteren kommt es zu Veränderungen an verschiedenen Organsystemen, wie einer pulmonalen Hypertonie, Gefäßversteifungen und -dysfunktionen mit eingeschränkter Dilatationsfähigkeit, Störungen des autonomen Nervensystems sowie strukturellen und funktionellen Veränderungen der Skelettmuskulatur (22).

Häufig treten diese Funktionseinschränkungen erst unter Belastungsbedingungen auf (23-25).

Um unter körperlicher Belastung eine adäquate Perfusion und ungestörten Stoffwechsel zu gewährleisten, muss das Herzminutenvolumen erhöht werden (25). Das Herzminutenvolumen ergibt sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz (2, 25).

Gesunde können unter Belastung durch verstärkte Relaxation und Füllung die Vorlast und damit das Schlagvolumen ohne signifikante Druckerhöhung vergrößern.

Patient\*innen mit diastolischer Dysfunktion erreichen dies aufgrund der Unfähigkeit, die Relaxation zu verstärken, nur mithilfe einer Erhöhung der Füllungsdrücke (21, 26).

Im Vergleich zu Gesunden erfolgt unter Belastung bei Patient\*innen mit HFpEF außerdem eine geringere periphere Vasodilatation, wodurch die Erhöhung des Schlagvolumens durch die erhöhte Nachlast weiter erschwert wird (27).

Zudem ist im Rahmen der HFpEF der belastungsinduzierte Herzfrequenzanstieg oft verringert, weshalb die Anpassung des Herzminutenvolumens weiter eingeschränkt wird (25, 28).

Die erhöhten Füllungsdrücke und das inadäquate Herzzeitvolumen sind mit einer verstärkten Symptomatik und einer geringeren Belastungskapazität assoziiert (29, 30).

Infolge des inadäquaten Herzzeitvolumens werden Gegenregulationsmechanismen in Gang gesetzt, um den mittleren arteriellen Druck aufrechterhalten und die globale Perfusion zu gewährleisten.

Einer dieser Gegenregulationsmechanismen ist die neurohormonale Aktivierung.

Katecholamine als Mediatoren des sympathischen Nervensystems (SNS) bewirken eine Steigerung der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität sowie eine Vasokonstriktion und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (31). Die Aktivierung des RAAS führt ebenfalls zu einer Vasokonstriktion sowie zu einer erhöhten renalen Natriumrückresorption, Wasserretention und vermehrtem Durst (32). Zudem bewirkt das RAAS auch strukturelle Veränderungen, insbesondere ein kardiales Remodeling (33). Auch die natriuretischen Peptide sind Teil der Gegenregulation und stehen mit dem SNS und dem RAAS in komplexer Interaktion.

Die beschriebenen Gegenregulationsmechanismen treten auch bei kurzfristigem Abfall des mittleren arteriellen Drucks wie bei akutem Volumenverlust in Kraft. In diesem Kontext sind sie erfolgreich. Bei dauerhafter Aktivierung im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz verstärken sie jedoch die hämodynamische Beeinträchtigung und führen zu einer Progression der Erkrankung (31).

#### 1.4.2 Risikofaktoren der HFpEF

Studien haben gezeigt, dass weibliches Geschlecht und höheres Alter Risikofaktoren für die Entwicklung einer HFpEF sind (34-38). Im Vergleich zur HFrEF besteht seltener eine ischämische Herzerkrankung (34-38).

Betroffene Patient\*innen leiden häufig an diversen Komorbiditäten. Dazu zählen insbesondere ein arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern, Übergewicht, Diabetes mellitus, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Anämie und Nierenfunktionseinschränkungen (34-38).

Die zunehmende Häufigkeit der HFpEF gegenüber der HFrEF, wird durch die Zunahme der für die HFpEF typischen Risikofaktoren erklärt (13).

### 1.4.3 Leitsymptom „Reduzierte Belastungstoleranz“

Hauptsymptom der HFpEF ist die reduzierte Belastungstoleranz (39). Diese ist eng assoziiert mit der Lebensqualität (40, 41) und der Prognose der Patient\*innen (42-47).

Reduzierte Belastungstoleranz kann definiert werden als die eingeschränkte Fähigkeit, aufgrund von Dyspnoe oder inadäquater Ermüdung körperliche Aktivität auszuüben (48).

Damit ist die Belastungstoleranz ein Überbegriff und kann weiter in Belastungskapazität und funktionelle Kapazität unterteilt werden.

Die Belastungskapazität beschreibt die „maximale körperliche Anstrengung, der eine Person standhalten kann“ (25). Die funktionelle Kapazität bezieht sich auf die „Fähigkeit die Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen, welche vor allem den aeroben Stoffwechsel erfordern“ (49).

### 1.4.4 Diagnosestellung der HFpEF

Bei entsprechender Symptomatik und Vorerkrankungen sollte entsprechend dem in der aktuellen Leitlinie empfohlenen Algorithmus zunächst die Durchführung eines Ruhe-Elektrokardiogramms (EKG) sowie die Bestimmung der natriuretischen Peptide erfolgen. Bei weiterhin bestehendem Verdacht wird eine Echokardiografie durchgeführt, um die kardiale Funktion zu beurteilen (1).

Um die Ätiologie der Herzinsuffizienz zu bestimmen, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Dafür eignen sich beispielsweise die Echokardiografie unter Belastung, Spiroergometrie (engl. cardiopulmonary exercise testing, CPET), kardiale Magnetresonanztomografie (MRT), koronare computertomografische Angiografie (CTA), Single-Photon Emissionscomputertomografie (SPECT), Koronarangiografie, Rechtsherzkatheteruntersuchung und eine Myokardbiopsie (1).

Differentialdiagnostisch sollten Lungenerkrankungen, Anämie, Übergewicht und mangelhafte Fitness, die zu einer ähnlichen Symptomatik führen können, ausgeschlossen werden (1).

Der Goldstandard für die Diagnosestellung der HFpEF ist die invasive hämodynamische Untersuchung unter Belastung. Da diese jedoch aufgrund ihrer Invasivität mit Risiken assoziiert und nur eingeschränkt verfügbar ist, werden für die Diagnose der HFpEF häufig nicht-invasive Methoden wie die Echokardiografie häufig bevorzugt (1).

Diverse Scores können hinzugezogen werden, um die Diagnose „HFpEF“ zu stellen. Da diese jedoch oft spezialisierte Verfahren beinhalten, veröffentlichte die ESC in Anlehnung an den HFA-PEFF-Score eine vereinfachte Empfehlung. Gemäß dieser Empfehlung müssen für die Diagnose einer HFpEF eine Herzinsuffizienzsymptomatik bei einer LVEF  $\geq 50\%$  und zusätzlich der Nachweis einer kardialen pathologischen Veränderung vorliegen. Diese Veränderung kann funktioneller oder struktureller Art sein und muss im Zusammenhang mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken bzw. einer diastolischen Dysfunktion stehen (1). Die Kriterien und geltenden Grenzwerte sind Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2. Grenzwerte zur Diagnosestellung der HFpEF** der Labordiagnostik und Echokardiografie in Ruhe nach vereinfachter Empfehlung der ESC. Die Grenzwerte gelten für Patient\*innen im Sinusrhythmus und müssen bei Vorhofflimmern angepasst werden (1). E = transmitrale Einstromgeschwindigkeit der früheren Diastole. e' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

Parameter	Grenzwert
Natriuretische Peptide	NT-proBNP > 125 pg/ml oder BNP > 35 pg/ml
Linksventrikulärer Massenindex	> 95 g/m <sup>2</sup> für Frauen > 115 g/m <sup>2</sup> für Männer
Relative Wanddicke	> 0,42
Linksatrialer Volumenindex	> 34 ml/m <sup>2</sup>
E/e'	> 9 in Ruhe > 15 unter Belastungsbedingungen
Pulmonalarterieller systolischer Druck	> 35 mmHg
Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit	> 2,8 m/s in Ruhe > 3,4 m/s unter Belastungsbedingungen

Kann die Diagnose unter Ruhebedingungen nicht sicher gestellt werden, ist eine Belastungsuntersuchung, z.B. eine Stressechokardiografie oder invasive-hämodynamische Untersuchung unter Belastung oder eine CPET, indiziert (1).

Zur Erfassung der Belastungstoleranz stehen verschiedene Testmöglichkeiten zu Verfügung, die sich hinsichtlich der Belastungsmodalität und -intensität unterscheiden.

Als Goldstandard für die Erfassung der Belastungskapazität gilt die CPET und insbesondere die dabei gemessene Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung (peakVO<sub>2</sub>) (50). Durch die Atemgasanalyse im Rahmen der CPET sind Rückschlüsse auf die Ursachen bzw. zugrundeliegenden Mechanismen der Belastungsintoleranz möglich (51). Zudem hat die peakVO<sub>2</sub> prognostische Aussagekraft bei einer chronischen Herzinsuffizienz (42, 44, 49). Allerdings ist die Durchführung der CPET zeitaufwendig und erfordert spezialisiertes Equipment und geschultes Personal, wodurch die breite Anwendung im klinischen Alltag limitiert ist (25).

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) dagegen ist ein leicht durchführbarer Test zur Erfassung der funktionellen Kapazität (52). Auch dieser Test liefert prognostische Information (46, 47). Zudem kann der 6-MWT zur Verlaufskontrolle des Behandlungserfolgs angewandt werden (53). Anders als die CPET liefert der 6-MWT jedoch keine Informationen über Veränderungen einzelner Organsysteme. Die Länge der bewältigten Gehstrecke spiegelt lediglich die kombinierte Antwort aller beteiligten Systeme wider (52). Zu berücksichtigen ist bei diesem Test außerdem, dass es keinen Parameter gibt, der den körperlichen Einsatz der Patient\*innen objektiviert (25).

#### 1.4.5 Echokardiografie bei HFpEF

Mithilfe der transthorakalen Echokardiografie kann die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle einer HFpEF ohne die Risiken einer invasiven hämodynamischen Untersuchung unterstützt werden (1). Dabei werden morphologische und funktionelle Parameter erhoben, um Hinweise auf Pathologien und Funktionsstörungen zu ermitteln (1).

Im Mittelpunkt stehen Parameter einer diastolischen Dysfunktion und erhöhter Füllungsdrücke (1).

Unter dem Begriff ‚Füllungsdrücke‘ (engl. Left ventricular filling pressures, LVFP) werden der linksventrikuläre enddiastolische Druck, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck, der mittlere arterielle Druck, der linksventrikuläre Pre-A-Druck sowie der mittlere linksventrikuläre diastolische Druck subsumiert (21).

Bei einer beginnenden diastolischen Dysfunktion steigt zunächst der linksventrikuläre enddiastolische Druck (engl. Left Ventricular End Diastolic Pressure, LVEDP), während die anderen Drücke noch im Normbereich sind. Bei zunehmender Herzfrequenz oder Nachlast steigen auch der mittlere linksatriale Druck (engl. Left Atrial Pressure, LAP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (engl. Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP).

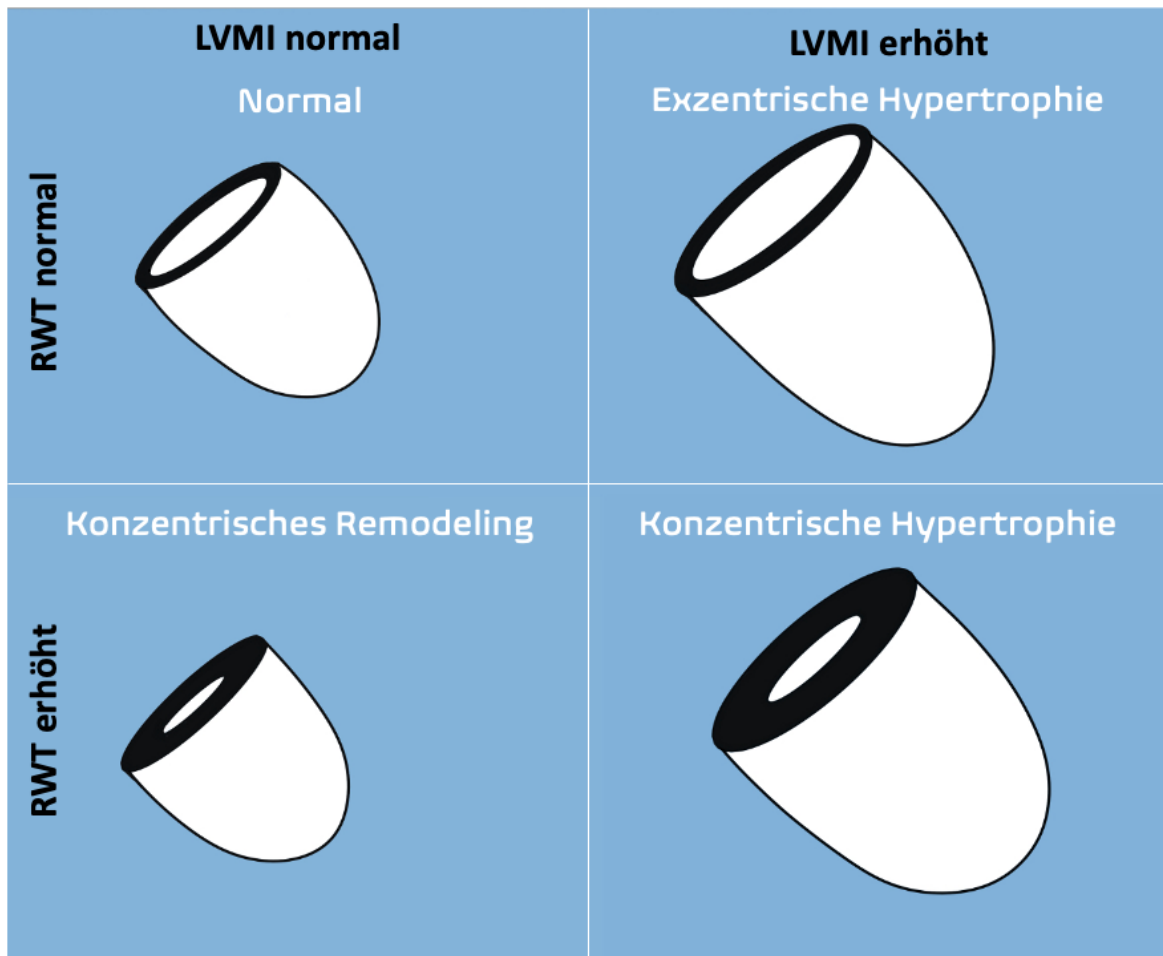
Um die Dimensionen und Geometrie des Herzens zu beschreiben, werden die Volumina der Herzhöhlen sowie Wanddicken und Myokardmasse bestimmt.

Der linksatriale Volumenindex (LAVI) beschreibt die Fläche des linken Vorhofs bezogen auf die Körperoberfläche (21). Bei dauerhaft erhöhten Füllungsdrücken ist der LAVI vergrößert (21) und nimmt somit mit der Schwere der diastolischen Dysfunktion zu (54).

Der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) ist das Verhältnis von linksventrikulärer Masse (LVM) und Körperoberfläche und erlaubt den Vergleich von Messwerten zwischen Patient\*innen unterschiedlicher körperlicher Konstitution (55).

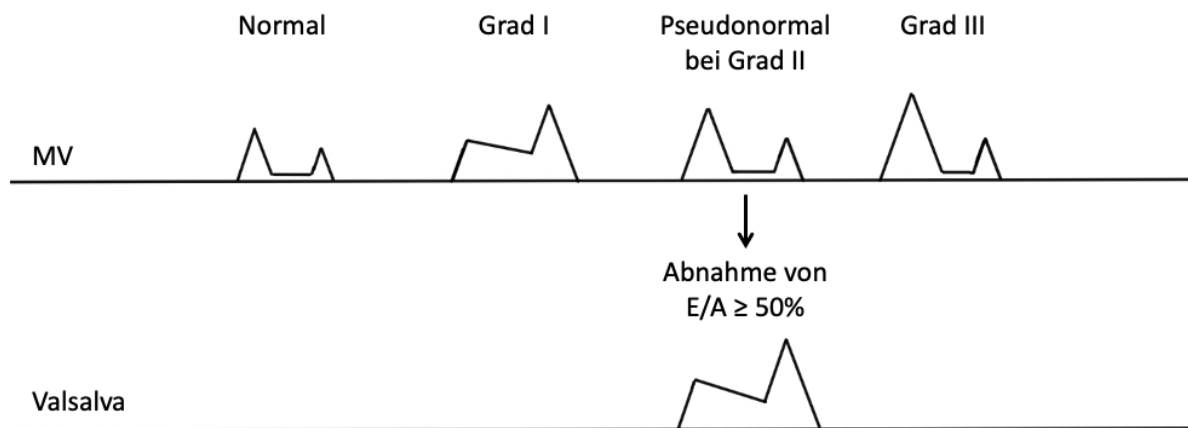
Eine konzentrische Hypertrophie und ein konzentrisches Remodeling sind häufige strukturelle Veränderungen bei HFpEF (56). Das konzentrische Remodeling ist charakterisiert durch eine erhöhte Wanddicke (engl. Relative wall thickness, RWT) bei normalem LVMI, während bei einer konzentrischen Hypertrophie zusätzlich zur RWT auch der LVMI erhöht ist (26). Dies ist in Abbildung 2 veranschaulicht. Ein erhöhter LVMI ist mit einer geringeren Relaxationsfähigkeit und erhöhten LVFP assoziiert (57).





**Abbildung 2. Schematische Darstellung der Formen der linksventrikulären Konfiguration anhand von relativer Wanddicke (RWT) und linksventrikulärem Massenindex (LVMI).** Eine erhöhte RWT ist definiert als ein Wert  $> 0,42$ . Ein erhöhter LVMI ist definiert als  $> 95 \text{ g/m}^2$  für Frauen bzw.  $> 115 \text{ g/m}^2$  für Männer. Die jeweiligen Normwerte liegen unterhalb dieser Grenzwerte. Eigene Grafik in Anlehnung an Konstam et al. (58).

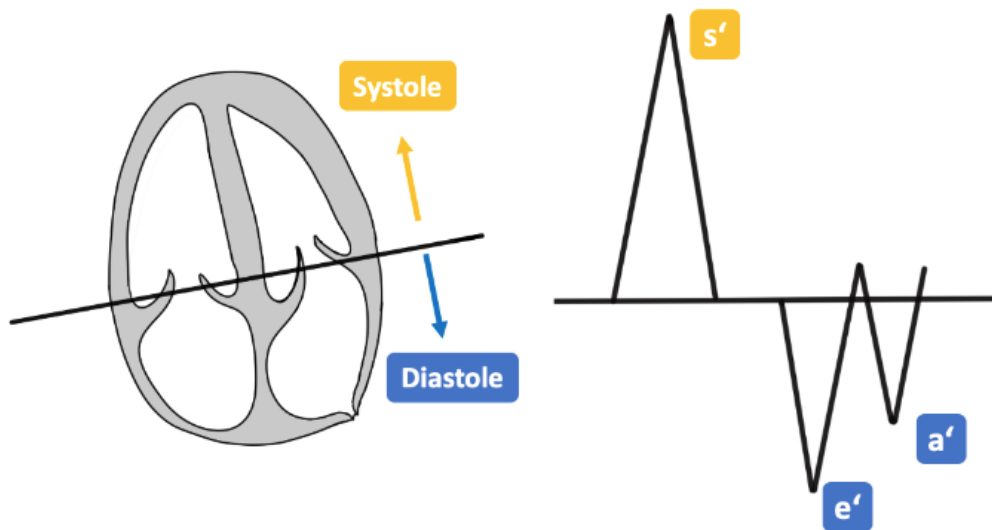
Störungen der diastolischen Funktion werden vor allem durch Doppler-abgeleitete Messwerte erfasst. Mithilfe des gepulsten Dopplers (eng. Pulsed Wave, PW-Doppler) werden die transmitralen Flussgeschwindigkeiten gemessen. Sie spiegeln den Druckgradienten zwischen linkem Vorhof und Ventrikel wider (21). Dabei beschreibt E (Early filling) die Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe während des frühen, passiven diastolischen Einstroms und A (Atrial Contribution) die späte Füllungsphase durch die aktive atriale Kontraktion (59). Der aus diesen beiden Messwerten gebildete Quotient E/A kann genutzt werden, um pathologische Füllungsmuster zu erkennen (21).



**Abbildung 3. Schematische Darstellung der Füllungsmuster der diastolischen Dysfunktion und ihrer Einteilung in Schweregrade bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion anhand des Quotienten E/A.** Bei einer Diastolischen Dysfunktion Grad II kann sich ein pseudonormales Füllungsmuster zeigen, welches mithilfe des Valsalva-Manövers demaskiert werden kann. MV = engl. Transmitral velocity, transmitrale Flussgeschwindigkeit (21, 60).

Entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie (engl. American Society of Echocardiography) liegt bei niedrigem bzw. normal hohem LAP mit einem E/A Quotient  $\leq 0,8$  sowie einem  $E \leq 50\text{ms}$  eine diastolische Dysfunktion Grad I vor. Misst der Quotient  $E/A > 2$ , ist der LAP erhöht und es besteht eine diastolische Dysfunktion Grad III (21). Bei Werten von  $E/A < 0,8$  aber  $E > 50\text{ms}$  oder  $E/A$  zwischen  $0,8-2,0$  müssen weitere Parameter hinzugezogen werden. Nach Betrachtung von der maximalen Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (TR  $V_{\text{max}}$ ),  $E/e'$  sowie LAVI kann zwischen diastolischer Dysfunktion Grad I und II unterschieden werden. Die diastolische Dysfunktion Grad II ähnelt dem normalen Füllungsmuster und wird somit auch als pseudonormales Füllungsmuster bezeichnet. Das Valsalva-Manöver kann helfen, sie zu demaskieren und von einer normalen Konfiguration zu unterscheiden (21).

Mithilfe des gepulsten Gewebedopplers (engl. Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging, PW-TDI) kann die longitudinale Bewegung des Mitralanulus während der frühen Diastole ( $e'$ ) dargestellt werden (21). Sie kann sowohl septal als auch lateral bestimmt werden (21) und wird durch die myokardiale Relaxationsfähigkeit und Rückstellkraft beeinflusst (61, 62).



**Abbildung 4 Links: Schematische Darstellung der Verschiebung der Klappenebene** während Systole und Diastole im Vierkammerblick. **Rechts: Schematische Darstellung der echokardiografischen Parameter**, die die Geschwindigkeiten der Klappenebene während der Systole (s'), der frühen Diastole (e') und der späten Diastole (a') darstellen. Eigene grafische Darstellung in Anlehnung an Nagueh et al. (21) und Schünke et al. (21, 63).

Aus den Messwerten der transmitralen Flussgeschwindigkeit – E – und der Mitralanulusbewegung – e' – kann der Quotient  $E/e'$  gebildet werden (21, 26). Dabei wird in der Regel der Mittelwert aus septaler und lateraler Mitralanulusbewegung verwendet  $((e'_{\text{septal}} + e'_{\text{lateral}}) / 2)$  (21, 26).

Liegt der Quotient  $E/e'$  über 9 in Ruhe, gilt dies als pathologische Veränderung vereinbar mit einer diastolischen Dysfunktion (26).

Ein großer Anteil der Patient\*innen mit HfpeEF entwickelt erst unter Belastung erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke (engl. Left ventricular filling pressures, LVFP) (23), weshalb die Abwesenheit erhöhter LVFP in Ruhe zum Ausschluss einer HfpeEF nicht ausreicht (64). Die transthorakale Echokardiografie in Ruhe ist für diese Patient\*innen zur Diagnosestellung nicht ausreichend.

Bei nicht eindeutigen Befunden in der Ruheeckokardiografie kommt der Stressechokardiografie als nicht invasive Untersuchungsmethode eine besondere Bedeutung zu (1, 26). Die belastungsinduziert steigenden LVFP werden dabei gewöhnlich über eine Veränderung des damit korrelierenden Quotienten  $E/e'$  erfasst (21, 64).

#### 1.4.6 Prognose der HfpEF

Wiederholte Krankenhauseinweisungen bei HfpEF sind häufig. 30,9% der Patient\*innen mit HfpEF werden innerhalb von 60 bis 90 Tagen nach einem Krankenhausaufenthalt erneut eingewiesen (35). Zudem ist die Mortalität der HfpEF hoch und hat sich zwischen 1985 und 2014 nicht verbessert (13). Die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose HfpEF liegt bei 2,3 Jahren (13). Die 60- bis 90-Tages-Mortalität nach Krankenhausaufenthalt liegt bei 9,3% bei Patient\*innen mit HfpEF (35).

#### 1.4.7 Prävention und Therapie der HfpEF

Die Prävention der Herzinsuffizienz umfasst die Minimierung der Risikofaktoren sowie die Therapie von Vorerkrankungen, die zu einer Herzinsuffizienz führen können (1).

Die Therapie der HfpEF ist bislang komplex. Zahlreiche Studien im Bereich der HfrEF bewährter Medikamente verfehlten ihre primären Endpunkte. Als Ursache hierfür wird die heterogene Ätiologie und Pathophysiologie der HfpEF vermutet. Aktuell liegt das Augenmerk deswegen auf der Behandlung von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren sowie der Reduktion von Symptomen (1). Körperliches Training und Gewichtsabnahme können außerdem die Belastungstoleranz verbessern und die Lebensqualität steigern (65).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie (EMPEROR-Preserved, Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) ist eine Senkung des Risikos für Hospitalisierungen und kardiovaskuläre bedingte Todesfälle durch die Therapie mit dem Natrium-Glucose-Like-Transporter-2-Inhibitor (SGLT-2-Inhibitor) Empagliflozin bei HfpEF mit und ohne Diabetes mellitus gezeigt worden (66).

Trotz nicht erreichter primärer Endpunkte in der PARAGON-HF-Studie (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) von 2019 nahm die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) ein Kombinationspräparat aus Angiotensin-Rezeptor- und Neprilysin-Inhibition (Valsartan / Sacubitril) bei positiven Tendenzen in ihre Empfehlung zur Therapie der HfpEF auf (67, 68).

## 1.5 Die Biomarker N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) und Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Die natriuretischen Peptide Brain Natriuretic Peptide (BNP) und sein Spaltprodukt N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) haben eine wichtige Bedeutung in der Diagnostik der HfPEF. Aufgrund ihrer zentralen Rolle für die Regulation der Hämodynamik und die zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Hormonachsen, sind die natriuretischen Peptide essenziell für die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.

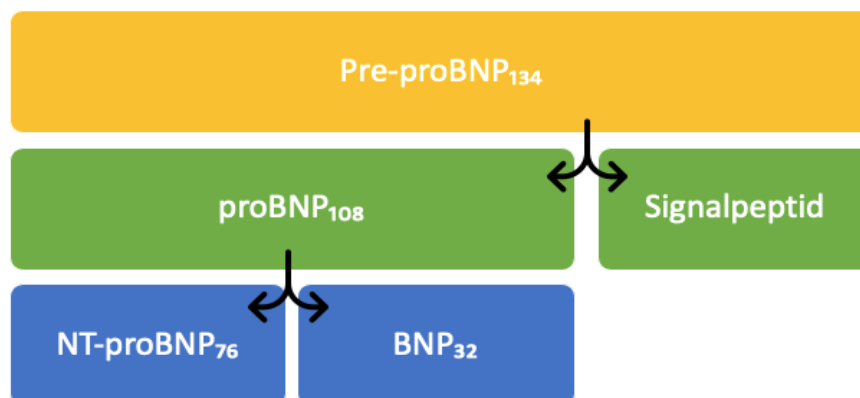
### 1.5.1 Synthese von NT-proBNP und BNP

Bei der Synthese von BNP wird im ersten Schritt ein Prä-Prohormon aus 134 Aminosäuren gebildet, aus dem das Prohormon proBNP mit 108 Aminosäuren hervorgeht. Das biologisch aktive BNP, aus 32 Aminosäuren bestehend, befindet sich ursprünglich am C-Terminus des Präprohormons (69).

Bei der Bildung von BNP<sub>32</sub> aus dem Prohormon entsteht der als NT-proBNP bezeichnete aminoterminal Rest. Sowohl BNP als auch NT-proBNP zirkulieren im Blutplasma und sind dort messbar (70).

Erfolgt ein entsprechender Stimulus, wird die Genexpression von BNP induziert (71) und ein rascher Anstieg der Plasmakonzentration nachweisbar (72-74).

Abbildung 5 veranschaulicht die Syntheseschritte von BNP und NT-proBNP.



**Abbildung 5. Synthese von Brain Natriuretic Peptide (BNP) und des Spaltprodukts N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP).** Die indextierten Zahlen geben die Anzahl der Aminosäuren eines jeden Peptids an (69, 70).

## 1.5.2 Sekretion und Sekretionsstimuli von Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Das initial aus Gehirngewebe isolierte BNP wird hauptsächlich im Myokard sezerniert. Es wird sowohl im Vorhof (75) als auch im Ventrikel (76-79) ausgeschüttet.

Die Induktion der BNP-Sekretion erfolgt über einen myokardialen Dehnungsreiz (80, 81), der im Rahmen erhöhter atrialer oder linksventrikulärer Volumen- und/oder Druckbelastung entsteht (82-86).

Je nach zugrundeliegender kardialer Erkrankung dominiert die ventrikuläre oder atriale Sekretion von BNP (87). Patient\*innen mit Vorhofflimmern weisen so z.B. höhere Serumkonzentrationen von BNP als Patient\*innen im Sinusrhythmus auf (85).

Auch myokardiale Fibrosierung induziert die Sekretion von BNP (33).

Eine Übersicht der Sekretionsstimuli ist in Abbildung 6 dargestellt.

## 1.5.3 Rezeptoren

Es sind drei Rezeptoren bekannt, an die die natriuretischen Peptide binden: Natriuretic Peptide Rezeptor (NPR) A, B und C (88).

Die Rezeptoren NPR-A und NPR-B verfügen über eine Guanylatzyklaseaktivität (89, 90). Die Bildung von cGMP ist die direkte Antwort auf die Ligandenbindung (90), was wiederum verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden aktiviert (91).

Der Rezeptor NPR-C dagegen ist nicht mit einer Guanylatzyklase gekoppelt (91).

## 1.5.4 Effekte von Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Die Ausschüttung von BNP hat durch eine Reihe unterschiedlicher Mechanismen eine Verbesserung der kardialen Funktion zum Ziel (92, 93).

Zum einen erhöht BNP die glomeruläre Filtrationsrate und führt zu einer Steigerung der Diurese und Natriurese (92-97).

Zum anderen wirkt BNP über die Öffnung von Kalium-Calcium-Kanälen und die Stimulation der NO-Synthese dosisabhängig vasodilatativ ohne dabei eine Reflextachykardie auszulösen

(98-100). Des Weiteren inhibiert BNP die Proliferation glatter Muskelzellen in Gefäßwänden (99) und hemmt die Fibroblastenaktivität. So reguliert das Peptid myokardiale Hypertrophie und interstitielle Fibrosierungsprozesse (101) und trägt somit über eine verminderte linksventrikuläre Steifigkeit und eine verbesserte Relaxation zu einer besseren diastolischen Funktion bei (102, 103).

### 1.5.5 Interaktionen von Brain Natriuretic Peptide (BNP) mit körpereigenen Gegenregulationssystemen

Innerhalb des neurohormonalen Systems existieren komplexe Interaktionen.

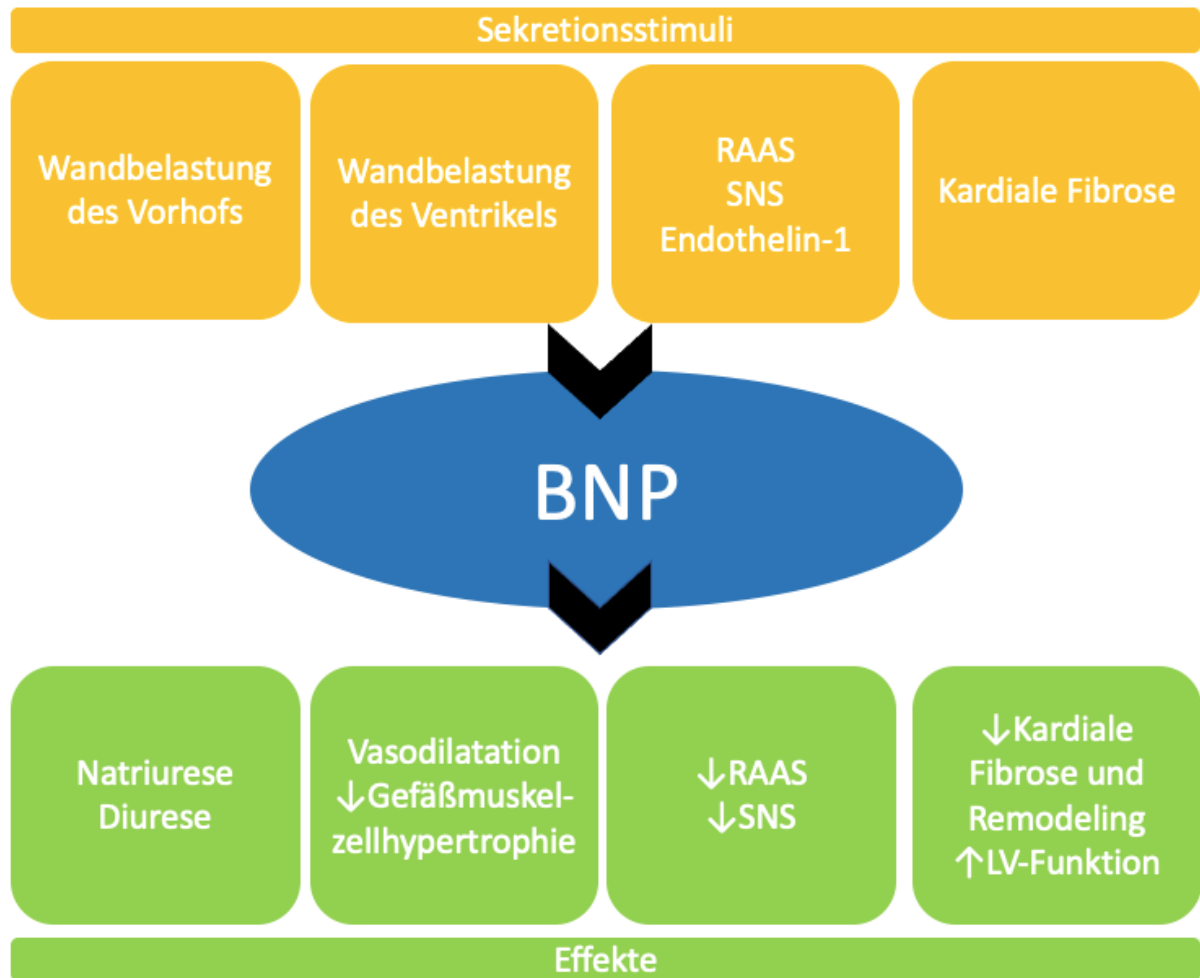
In experimentellen Modellen konnten erhöhte BNP-Serumkonzentrationen durch Angiotensinogen- und Angiotensin-II-Stimulation gezeigt werden (33, 80).

Natriuretische Peptide ihrerseits sind Gegenregulatoren des RAAS. BNP reduziert die Serumkonzentration von Aldosteron und die Plasmareninaktivität (92, 93, 95).

Die Interaktion der natriuretischen Peptide mit dem adrenergen System ist noch nicht umfassend verstanden. In Studien wurde zum einen ein Anstieg von BNP bei einer adrenergen Blockade (104) und zum anderen ein Abfall von BNP bei einer langfristigen Therapie mit Betablockern gezeigt (105). BNP seinerseits inhibiert die Aktivität des SNS (106).

Viele weitere Zytokine und Wachstumsfaktoren, darunter Entzündungsmediatoren und der potente Vasokonstriktor Endothelin-1, interagieren mit den natriuretischen Peptiden (107, 108).

In der Abbildung 6 sind Sekretionsstimuli, Effekte und Interaktionen von BNP dargestellt.



**Abbildung 6. Übersicht über Stimuli, Effekte und Interaktionen der Sekretion von Brain Natriuretic Peptide (BNP).** RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. SNS = Sympathisches Nervensystem. LV = Linksventrikulär (33, 75, 76, 80, 83-87, 92-103, 105-107).

### 1.5.6 Effektivität bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz

Bei einer chronischen Herzinsuffizienz wie der HfpEF kann die Effektivität der natriuretischen Peptide abgeschwächt sein (109). Als mögliche Ursachen dafür werden eine verminderte Verfügbarkeit aktiver Formen der natriuretischen Peptide, ein geringeres Ansprechen des Endorgans auf die Hormone sowie eine starke Gegenregulation durch das RAAS, das SNS sowie Endothelin-1 vermutet (109).



### 1.5.7 Bedeutung der natriuretischen Peptide in der klinischen Praxis

BNP bzw. das Spaltprodukt NT-proBNP haben einen hohen negativ prädiktiven Wert für die Diagnose einer Herzinsuffizienz. Ihre Bestimmung ist ein wichtiger Teil des diagnostischen Algorithmus symptomatischer Patient\*innen mit Verdacht auf Herzinsuffizienz (1, 110-112).

Differentialdiagnostisch sollten bei erhöhten NT-proBNP-Serumkonzentrationen andere Erkrankungen mit einer Belastung des Myokards in Betracht gezogen werden. Dazu zählen chronische und akute Lungenerkrankungen mit Rechtsherzbelastung (113-115), Herzklappenerkrankungen (116), Herzrhythmusstörungen (85), Myokardinfarkte (71), Myokarditiden (117), Kardiomyopathien (118) oder kardiale Speichererkrankungen (119).

Des Weiteren ist die Konzentration natriuretischer Peptide bei Niereninsuffizienz aufgrund verminderter Clearance und als Reaktion auf den veränderten Volumenstatus erhöht (120). Bei einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension steigt BNP proportional zur Schwere der Zirrhose als Ausdruck der begleitenden kardialen Dysfunktion an (121).

Bei übergewichtigen Patient\*innen mit metabolischem Syndrom sind die BNP-Serumkonzentrationen niedriger (122-125). Erklärungsansätze für diese Beobachtung sind ein erhöhter, fettgewebevermittelter Abbau und eine Einflussnahme von Insulin auf die Sekretion der natriuretischen Peptide (126).

Die natriuretischen Peptide können auch prognostische Informationen liefern. Erhöhte BNP-Serumkonzentrationen trotz dreimonatiger optimaler Therapie sind bei Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität (127). Auch bei Patient\*innen ohne eine kardiovaskuläre Erkrankung ist eine erhöhte BNP-Serumkonzentration mit einem erhöhten Risiko für Tod oder kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (128).

Ein Monitoring der BNP-Serumkonzentration kann bei Patient\*innen mit einer chronischen Herzinsuffizienz helfen, die Therapie zu steuern und akute kardiale Dekompensationen früher zu erkennen (129).

Bereits seit den 1990er-Jahren werden Studien zum therapeutischen Einsatz von natriuretischen Peptiden bei Herzinsuffizienz durchgeführt (130-133).

In der randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten ASCEND-HF-Studie (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Subjects with Decompensated Heart Failure) konnte für die Therapie der akuten Herzinsuffizienz mit synthetischem BNP keine Reduktion der Rehospitalisierungsrate oder Mortalität gezeigt werden (134).

Ein Ansatz in der Behandlung der Herzinsuffizienz ist die Erhöhung der endogenen natriuretischen Peptide durch Hemmung ihres Abbaus mithilfe eines Inhibitors der Neutralen Endopeptidase. Da eine Hemmung der Neutrale Endopeptidase auch einen Anstieg von Angiotensin I, II und Aldosteron zur Folge hat (135, 136), wird ein Kombinationspräparat aus einem Angiotension-Rezeptor-Inhibitor und einem Inhibitor der Neutralen Endopeptidase (Valsartan AHU377 / Sacubitril LBQ657) verwendet. So wird die verstärkte Aktivierung des RAAS vermieden und synergistische Effekte erzielt.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit liegt in der Beeinflussung des Signalweges der natriuretischen Peptide. So kann mithilfe von Inhibitoren der Phosphodiesterase 9 der Abbau des cGMP gehemmt und die Wirkung der natriuretischen Peptide verstärkt werden (137).

### 1.5.8 BNP und NT-proBNP-Serumkonzentrationen unter Belastungsbedingungen

Bei Gesunden kann eine erhöhte BNP (138, 139) bzw. NT-proBNP-Serumkonzentration (140-144) nach körperlicher Belastung gemessen werden. Dabei zeigen sich zum Teil sehr starke Anstiege von bis zu +3.160% (144). Oft bleiben die Messwerte bei Gesunden jedoch auch nach Belastung innerhalb des Normbereichs (138-140, 143). Dabei scheint die Belastungsdauer einen größeren Einfluss auf den Biomarkeranstieg zu haben als die Belastungsintensität (141, 142, 145).

Auch bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz können Anstiege von BNP bzw. NT-proBNP nach körperlicher Belastung beobachtet werden (72, 146-148).

Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einem stärkeren Anstieg der Biomarker und einem höheren Alter, einer geringeren Belastungskapazität, einer höheren NYHA Klasse,

einer geringeren LVEF, einer höheren Serumkonzentration der Biomarker in Ruhe sowie einer belastungsinduzierten Myokardischämie und einem gestörtem Füllungsverhalten in Ruhe (146, 149, 150). Pascual-Figal et al. Beobachteten jedoch hinsichtlich des Alters, der Serumkonzentration in Ruhe, der Belastungskapazität und der LVEF jeweils gegenteilige Assoziationen (72).

## 1.6 Weitere Biomarker bei HfpEF

Neben den natriuretischen Peptiden könnten noch andere Biomarker eine Rolle in der Pathogenese, Diagnostik sowie Prognose der HfpEF spielen. Dazu zählen Mid-Regionales pro Adrenomedullin, Copeptin und Endothelin-1. Diese Biomarker werden gegenwärtig nicht routinemäßig angewendet, sondern sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

### 1.6.1 Mid-Regional pro-Adrenomedullin

Mid-Regionales-pro Adrenomedullin (MR-proADM) entsteht als Spaltprodukt bei der Synthese des biologisch aktiven Adrenomedullins (151). MR-proADM wird als Surrogatmarker für Adrenomedullin verwendet, da MR-proADM stabiler ist und in gleichen Mengen wie Adrenomedullin produziert wird (152).

Adrenomedullin ist nach der Erstbeschreibung des Peptids im Nebennierenmark (engl. Adrenal Medulla) benannt (153). Es wird in vielen Geweben insbesondere von Endothelzellen und glatten Muskelzellen von Gefäßen gebildet (154-156). Die Synthese und Sekretion wird durch erhöhte Scherspannung von Endothelien, Hypoxie und oxidativen Stress, proinflammatorische Mediatoren und weitere humorale Faktoren induziert (156). Im experimentellen Tiermodell konnte zudem bei Druckbelastung des Herzens eine erhöhte Adrenomedullin-Serumkonzentration im Endokard gefunden werden (157).

Die höchste Rezeptordichte für Adrenomedullin besteht am Herzen, an Gefäßen sowie der Lunge (158, 159).

Adrenomedullin ist beteiligt an der Blutdruck- und Volumenregulation (160) und agiert als wichtiger Vasodilatator (153, 161, 162). Bereits geringe Mengen beeinflussen den Gefäßtonus

(161). Die Vasodilatation erfolgt NO-abhängig (163). Adrenomedullin trägt außerdem zu einem intakten, stabilen Endothel bei. Eine gestörte Funktion von Adrenomedullin führt zu Flüssigkeitsaustritt durch das Endothel und zu systemischen und pulmonalen Ödemen (164-166). Im experimentellen Tiermodell konnten außerdem natriuretische und diuretische Effekte von Adrenomedullin gezeigt werden (167).

Adrenomedullin interagiert mit anderen neurohormonalen Mediatoren.

Es inhibiert unter anderem die vasokonstriktorischen Effekte von Angiotensin II und die Angiotensin-II-vermittelte Aldosteronsekretion (168-170).

Endothelin-I und Adrenalin stimulieren die Synthese von Adrenomedullin in glatten Gefäßmuskelzellen (157, 160, 171). Zudem induziert eine durch Vasopressin (Synonym: Antidiuretisches Hormon) vermittelte Druckbelastung des Herzens die Adrenomedullin-Synthese (157).

Studien haben gezeigt, dass MR-proADM eine prognostische Aussagekraft hat und mit der kurz- und langfristigen Mortalität bei Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz sowie reduzierter LVEF assoziiert ist (172, 173).

### 1.6.2 Endothelin-1

Endothelin-1 ist ein vasoaktives Peptid. Im Rahmen der Synthese von Endothelin-1 wird das ebenfalls biologisch aktive Peptid Big-Endothelin gebildet, das natriuretische und diuretische Effekte vermittelt (174).

Die Synthese erfolgt in Gefäßendothelzellen (175) und wird durch vaskuläre Scherspannung reguliert (176).

Endothelin-1 nimmt eine wichtige Rolle in der Regulation von Blutdruck und Hämodynamik ein. Endothelin-1 bindet an zwei Rezeptoren, ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>. ET<sub>A</sub> ist der überwiegend vorhandene Rezeptortyp (175). Bei Bindung an den ET<sub>A</sub>-Rezeptor an glatten Gefäßmuskelzellen wirkt Endothelin-1 stark vasokonstriktiv (174, 175, 177-179). Die Aktivierung des ET<sub>B</sub>-Rezeptors (2175397) auf Endothelzellen bewirkt in geringen Dosen von Endothelin-1 eine NO- und Prostaglandin-vermittelte Vasodilatation (180-182), in hohen Dosen eine Vasokonstriktion (175, 183-185).

Endothelin-1 steht in Interaktion mit anderen Mediatoren des neurohormonalen Systems. Es stimuliert die Genexpression von BNP (107) und die Sekretion von Aldosteron und Vasopressin (178). Bei Gesunden führt Endothelin-1 zu einer Verringerung des Sympathikotonus (186).

Im Rahmen einer Herzinsuffizienz können erhöhte Endothelin-1-Serumkonzentrationen im Vergleich zu Gesunden vorliegen (187). Die Endothelin-1-Serumkonzentration ist bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz invers mit der Prognose assoziiert (188-190).

### 1.6.3 Copeptin

Copeptin ist das C-terminale Spaltprodukt, das bei der Synthese des biologisch aktiven Vasopressins entsteht und somit als Surrogatmarker für Vasopressin verwendet wird (191, 192).

Vasopressin wird bei erhöhter Plasmaosmolalität oder vermindertem intravasalem Volumen produziert (193).

Die Bindung von Vasopressin an den Rezeptor  $V_1$  bewirkt eine Vasokonstriktion. Die Bindung von Vasopressin an den Rezeptor  $V_2$  vermittelt antidiuretische Effekte an der Niere (193).

Bei Herzinsuffizienz wird Vasopressin aufgrund des verminderten Herzzeitvolumens ausgeschüttet (194). Die eingeschränkte Wasserausscheidung führt bei dauerhafter Stimulation der Vasopressin-Produktion zu einer erhöhten kardialen Wandbelastung und verstärkter Herzinsuffizienzsymptomatik (193, 194).

Die Serumkonzentration von Copeptin ist invers mit der Prognose bei Patient\*innen mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz assoziiert (195-197).

## 1.7 Zielstellung

Obwohl inzwischen zahlreiche Veränderungen bei Patient\*innen mit HfpEF bekannt sind, die zu einer Belastungsintoleranz führen, bestehen immer noch Wissenslücken.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Assoziationen von Biomarkern und echokardiografischen Parametern der diastolischen Dysfunktion mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit HfpEF zu untersuchen. Dabei sollen Messwerte unter Ruhe- und unter Belastungsbedingungen sowie geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt werden.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- (1) Bestehen Assoziationen zwischen NT-proBNP sowie E/e' und der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit HfpEF?
- (2) Bestehen diese potentiell zu beobachtenden Assoziationen mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit HfpEF sowohl für die Ruhe- und Belastungsmesswerte von NT-proBNP und E/e'?
- (3) Zeigen sich bei den beobachteten Assoziationen geschlechterspezifische Unterschiede?
- (4) Ist die Belastungstoleranz durch die Bestimmung von NT-proBNP und E/e' vorhersagbar?

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign und -planung

Die German HfpEF Study ist eine explorative Kohortenstudie, deren Ziel es ist, durch eine umfassende Charakterisierung der Patient\*innen bzw. des Krankheitsbildes neue Erkenntnisse mit Relevanz für Diagnostik, Therapie und Prognose der HfpEF zu erlangen. Es erfolgt eine Eingangsvisite, Follow-Up-Untersuchungen nach zwei und vier Jahren sowie telefonische Visiten nach ein und drei Jahren. Beginn der fortlaufenden Studie war im September 2016.

Seit Beginn der Rekrutierung bis Dezember 2019 wurden 138 Patient\*innen in die German HfpEF Study eingeschlossen. In der vorliegenden Arbeit, die im Rahmen der German HfpEF Study stattfindet, werden die bereits erhobenen Daten von 42 Patient\*innen der Gesamtkohorte untersucht.

Die Rekrutierung der Proband\*innen erfolgt über die Ambulanzen und Stationen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum und des Deutschen Herzzentrums in Berlin.

Der Ethikantrag mit der Antragsnummer EA 2/134/15 wurde der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin vorgelegt. Dem Antrag wurde am 26.11.2016 stattgegeben.

Die erhobenen Daten werden in schriftliche Form anhand des Case Report Forms in der kardiologischen Clinical Research Unit am Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin aufbewahrt und ergänzend in der Onlinedatenbank RedCap erfasst. Alle Daten werden unter einem Pseudonym abgelegt und verarbeitet. Entsprechend des §7 der Neuen Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis werden alle erhobenen Daten für zehn Jahre aufbewahrt. Bei Aufnahme in die Studie wird zuvor der Speicherung und Nutzung der pseudonymisierten Daten zu Forschungszwecken zugestimmt.

Es werden die Richtlinien der guten klinischen Praxis beachtet. Es erfolgt eine Aufklärung über alle Aspekte der Studie durch erfahrenes Studienpersonal und zweifache Anfertigung einer

Einverständniserklärung. Die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie kann durch die Patient\*innen jederzeit ohne Nennung von Gründen widerrufen werden.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die German HfpEF Study

In die German HfpEF Study werden Männer und Frauen ab 18 Jahren mit einer bestehenden Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfunktion, hier definiert als eine LVEF von zumindest 40% eingeschlossen. Bei Einschluss muss eine entsprechende Symptomatik, zumindest im Stadium II nach NYHA (Tabelle 1), sowie eine NT-proBNP-Serumkonzentration über 125 ng/l vorliegen.

Zusätzlich muss mindestens eines der folgenden echokardiografischen Kriterien erfüllt sein:

- $E/e' \text{ mean} \geq 13 \text{ cm/s}$  und  $e' \text{ mean} < 9 \text{ cm/s}$   
Dabei ist  $e' \text{ mean}$  der Mittelwert aus  $e' \text{ lateral}$  und  $e' \text{ septal}$ .
- $\text{LAVI} > 34 \text{ ml/m}^2$
- $\text{LVMI} \geq 115 \text{ g/m}^2$  für Männer bzw.  $\geq 95 \text{ g/m}^2$  für Frauen

Die gewählten Einschlusskriterien orientieren sich an den vereinfachten Diagnosekriterien für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfunktion der ESC-Leitlinie von 2016 (198).

Patient\*innen mit einer terminalen Niereninsuffizienz und/oder Dialysepflichtigkeit, einem Myokardinfarkt (ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt oder Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt) innerhalb der letzten drei Monate, einer kardialen Intervention oder Operation innerhalb der letzten drei Monate sowie hämodynamisch relevanten Perikarderkrankungen werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dasselbe gilt für Patient\*innen mit fehlender Einwilligungsfähigkeit, fehlender Einverständniserklärung sowie absehbar nicht durchführbaren Folgevisiten im nächsten Jahr.



## 2.3 Erstellung der untersuchten Studienpopulation für die vorliegende Arbeit

In die German HfpEF Study wurden seit Beginn der Rekrutierung im September 2016 bis zum Dezember 2019 138 Patient\*innen aufgenommen.

42 Proband\*innen erfüllten die für die vorliegende Arbeit notwendigen Voraussetzungen und wurden in die vorliegende Studie aufgenommen (Abbildung 7).

Für die gegenwärtige Analyse wurden entsprechend der aktuellen Leitlinie der ESC (1) alle Patient\*innen (n=16) mit einer LVEF < 50% ausgeschlossen.

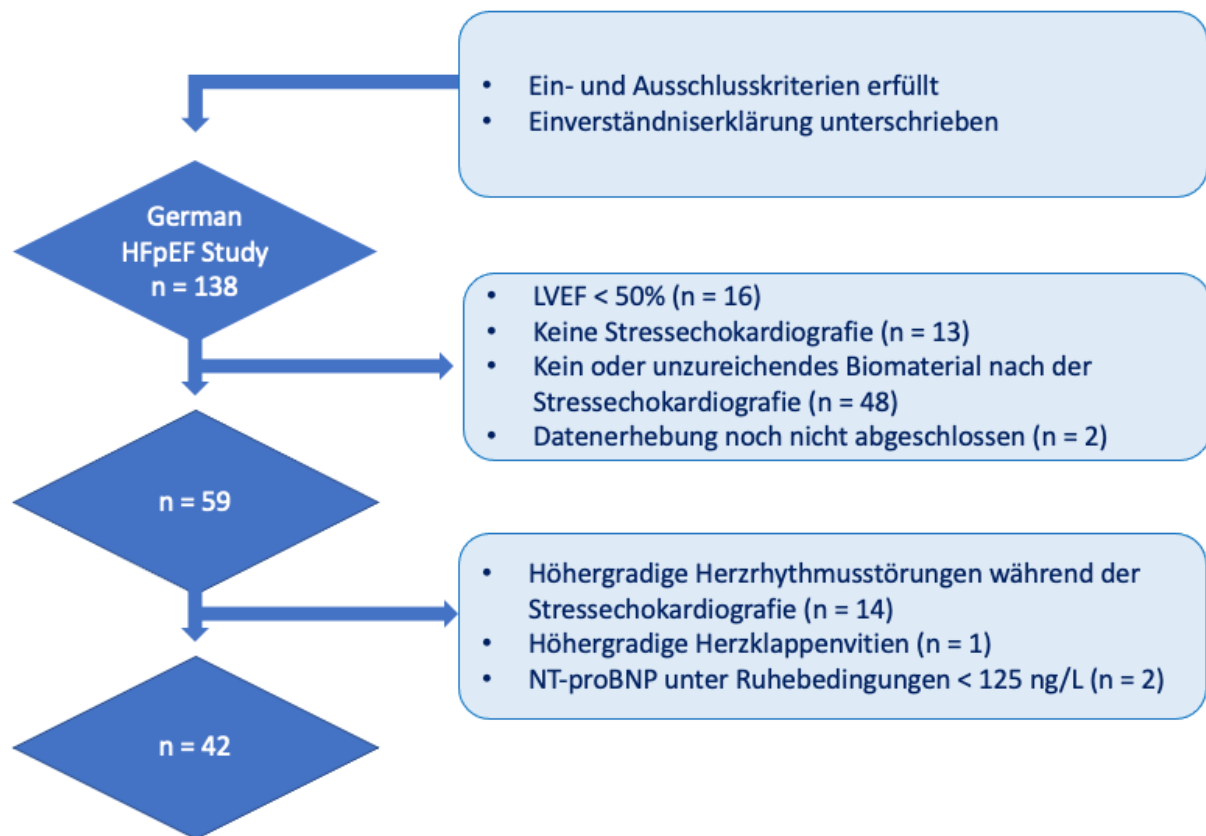
Im Zentrum der Untersuchung stehen die Stressechokardiografie und die im Anschluss erhobenen Blutparameter. Deshalb erfolgte ein Ausschluss aller Patient\*innen, bei denen keine Stressechokardiografie durchgeführt (n=13) wurde und/oder bei denen nicht genügend Biomaterial gewonnen werden konnte (n=48).

Bei zwei Patient\*innen war zum Zeitpunkt der Datenauswertung, die Datenerhebung noch nicht abgeschlossen.

Zudem wurden alle Patient\*innen, die während der Stressechokardiografie höhergradige Herzrhythmusstörungen (n = 14) (z.B. Vorhofflimmern, AV-Block ab 2. Grades, ausgeprägte Extrasystolien, ventrikuläre Schrittmacherstimulation) oder höhergradige Klappenvitien zeigten (n = 1), aus der Untersuchung ausgeschlossen, da in diesen Fällen die echokardiografischen Parameter der diastolischen Dysfunktion beeinflusst werden könnten und nicht verlässlich bestimmt werden können (21).

Zwei Patient\*innen wurden aufgrund inkonklusiver NT-proBNP-Werte in Ruhe ausgeschlossen.

Insgesamt erfüllten 42 Patient\*innen die Kriterien für die Analyse.



**Abbildung 7. Erstellung der Kohorte für die Untersuchung (n=42) aus der Gesamtstichprobe (n=138) der German Hfpef Study.** LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide.

## 2.4 Ablauf der Untersuchungen

Zunächst erfolgt im Rahmen einer Screeninguntersuchung eine Anamnese, die Erhebung physikalischer Basisparameter sowie eine transthorakale Echokardiografie und eine Blutentnahme.

An einem weiteren Termin findet die Durchführung einer Stressechokardiografie statt. Zur Erfassung der Belastungstoleranz werden ein 6-Minuten-Gehtest und eine Spiroergometrie durchgeführt.

## 2.5 Anamnese und körperliche Basisparameter

Es wird eine standardisierte Anamnese anhand eines Case Report Forms durchgeführt. Bestandteile dieser Anamnese sind Fragen nach bekannten Komorbiditäten und Risikofaktoren, nach der aktuellen Medikation sowie nach aktuellen Beschwerden.

Es werden die physikalischen Basisparameter Körpergröße und Körpergewicht erhoben und der Body Mass Index (BMI) berechnet.

## 2.6 Transthorakale Echokardiografie

Die transthorakale Echokardiografie wird von erfahrenen Untersuchern entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie (engl. American Society of Echocardiography) und des Europäischen Verbands für kardiovaskuläre Bildgebung (engl. European Association of Cardiovascular Imaging) (21, 55) in der Clinical Research Unit mittels des Ultraschallgeräts Philips EPIQ 7G (Schallkopf: X5-1, xMATRIX, PureWave, Frequenzbereich 5-1 MHz, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Niederlande) durchgeführt und ausgewertet. Die Dokumentation erfolgt schriftlich anhand des Case Report Forms. Zudem werden die Bilder elektronisch im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) in der Klinikverwaltungssoftware SAP (SAP SE, Walldorf, Deutschland) sowie auf einer CD-ROM gespeichert.

Das standardisierte Protokoll zur Durchführung beinhaltet Einstellungen im apikalen Zwei-, Drei-, Vier- und Fünfkammerblick, im parasternalen Längs- und Querschnitt sowie von subkostal. Dabei sollen im Sinusrhythmus möglichst drei vollständige Herzzyklen aufgenommen werden. Die Aufnahme erfolgt nach Optimierung der Bildqualität. Sofern möglich, wird darauf geachtet, dass alle Wandsegmente im jeweiligen Blick sichtbar sind, dass das Bild korrekt ausgerichtet ist und dass eine Verkürzung oder Ausdehnung der Kammern vermieden wird.

Die systolische Funktion wird über die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und über das Vorhandensein von Wandbewegungsstörungen von mehr als zwei Segmenten beurteilt. Die LVEF wird bevorzugt mittels der Simpson Methode ermittelt (55). Wo dies aufgrund

eingeschränkter Schallqualität nicht möglich ist, erfolgt die Beurteilung visuell durch den Untersuchenden.

Die Parameter der diastolischen Funktion LVMI, LAVI sowie  $E/e'$  und  $e'$  werden entsprechend den oben genannten Leitlinien bestimmt.

## 2.7 Stressechokardiografie

Die Stressechokardiografie wird durch erfahrene Untersuchende mithilfe des Ultraschallgeräts Philips EPIQ 7G (Schallkopf: X5-1, xMATRIX, PureWave, Frequenzbereich 5-1 MHz, Koninklijke, Philips N.V., Amsterdam, Niederlande) unter fahrradergometrischer Belastung durchgeführt. Dazu wird eine dynamische Stressechokardiografieliege (Ergometer Ebike EL, GE Healthcare, United States of America) verwendet, bei der die Liegefläche zwischen  $0^\circ$  und  $45^\circ$  aufgestellt und im gleichen Ausmaß in Linksseitenlage geneigt werden kann, um die Untersuchungsbedingungen zu optimieren. Der Sattel kann stufenlos für alle Patient\*innen angepasst werden.

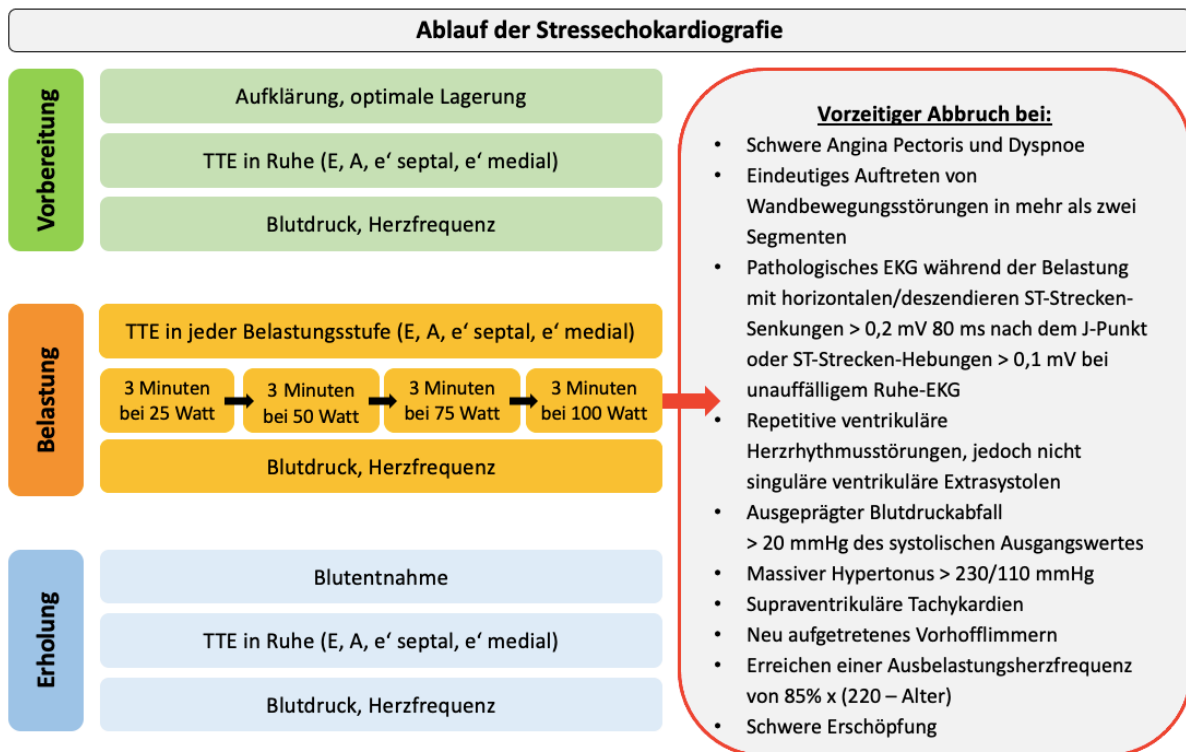
Es erfolgt zunächst eine echokardiografische Untersuchung in Ruhe, danach beginnt die Belastung nach einem standardisierten Protokoll.

Die Trittfrequenz soll zwischen 55-65 Umdrehungen pro Minute liegen. Die Belastung beginnt mit einer Arbeitslast von 25 Watt, die stufenweise alle drei Minuten um weitere 25 Watt bis zu einer maximalen Arbeitslast von 100 Watt erhöht wird. Am Ende jeder Belastungsstufe werden Herzfrequenz und Blutdruck gemessen und dokumentiert. Innerhalb von maximal fünf Minuten nach Beendigung der Belastung erfolgt eine Blutentnahme.

Die echokardiografischen Aufnahmen werden in Ruhe, falls möglich, in jeder Belastungsstufe und in der Erholungsphase durchgeführt. Es werden  $E$ ,  $A$ ,  $e'$ septal und  $e'$ lateral bestimmt. Diese Messungen erfolgen analog zur transthorakalen Echokardiografie in Ruhe entsprechend den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie (engl. American Society of Echocardiography) und des Europäischen Verbands für kardiovaskuläre Bildgebung (engl. European Association of Cardiovascular Imaging) (21, 55).

Alle Daten werden im DICOM Format in der Klinikverwaltungssoftware SAP (SAP SE, Walldorf, Deutschland) sowie auf CD-ROM gespeichert.

Die Stressechokardiografie wird in Anwesenheit eines Arztes oder einer Ärztin sowie in Reanimationsbereitschaft durchgeführt. Die festgelegten Kriterien zum Abbruch der Untersuchung sind Abbildung 8 zu entnehmen.



**Abbildung 8. Schematische Darstellung des Ablaufs der Stressechokardiografie.** TTE = Transthorakale Echokardiografie. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. A = spätdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit. EKG = Elektrokardiogramm.

## 2.8 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) wird entsprechend der Standard Operating Procedure des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung (DZHK) durchgeführt (199).

Vor der Durchführung des 6-MWT wird durch den zuständigen Arzt oder die zuständige Ärztin die Durchführbarkeit des Tests für die jeweiligen Patient\*innen bestätigt. Alle Patient\*innen erhalten eine ausführliche Aufklärung über die Durchführung des 6-MWT. Mindestens zwei Stunden vor dem 6-MWT sollten die Patient\*innen keine intensiven körperlichen Aktivitäten ausführen. Der Test wird auf einer ebenen Gehstrecke von mindestens 30 Metern Länge durchgeführt. Die Start- und Endpunkte sind gut sichtbar markiert. Gehhilfen, die im Alltag

genutzt werden, können auch im Test verwendet werden. Patient\*innen können, falls notwendig, während des Tests Pausen einlegen, während derer die Zeit weiterläuft. Vor und nach dem Test werden die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Unmittelbar nach Beendigung des Tests wird die subjektive Anstrengung mithilfe der Borg-Skala bestimmt (199). Gehstrecke und etwaige Hilfsmittel werden dokumentiert.

**Tabelle 3. Subjektiv empfundene Anstrengung unter Belastung nach Gunnar Borg,** zitiert nach der Standard Operating Procedure zur Durchführung einer Spiroergometrie und eines 6-Minuten-Gehtests des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung (199, 200).

Stufe	Einschätzung der Anstrengung nach DZHK
6	Überhaupt nicht anstrengend
7	Extrem leicht
8	
9	Sehr leicht
10	
11	Leicht
12	
13	Etwas anstrengend
14	
15	Anstrengend
16	
17	Sehr anstrengend
18	
19	Extrem anstrengend
20	Maximale Anstrengung

Als Abbruchkriterien wurden das Auftreten von Angina Pectoris, schwere Atemnot, Schwindel, ein unsicherer Gang und Sturzgefahr, Wadenkrämpfe, Claudicatio intermittens und eine periphere Sauerstoffsättigung von unter 90% festgelegt.

## 2.9 Spiroergometrie

Die Vorbereitung und Durchführung Spiroergometrie (engl. Cardio Pulmonary Exercise Testing, CPET) erfolgt entsprechend der Standard Operating Procedure des DZHK (200).

Vor dem Beginn der CPET wird durch den zuständigen Arzt oder die zuständige Ärztin die Durchführbarkeit des Tests für die jeweiligen Patient\*innen bestätigt.

Die CPET wird als fahrradergometrische Belastung in sitzender Position mit dem Gerät Cortex Metalyzer 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) sowie der Software MetaSoft Studio (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) und Padsy (MedSet Medizintechnik GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Es wird auf die Auswahl der passenden Maskengröße und einen optimalen Maskensitz vor Beginn der Untersuchung geachtet. Sattel und Handgriffe des verwendeten Fahrradergometers Ergoselect 100 (Ergoline, Bitz, Germany) werden vor dem Beginn der Untersuchung für alle Patient\*innen bestmöglich angepasst.

Zur Bestimmung der Lungenfunktion wird vor der Belastung eine Spirometrie durchgeführt, bei der das forcierte expiratorische Lungenvolumen innerhalb einer Sekunde (FEV1) und die Vitalkapazität erhoben werden.

Der Gasaustausch der Patient\*innen wird in Ruhe für mindestens zwei Minuten gemessen, um stabile Ruhewerte zu bestimmen. Die Aufzeichnung der Atemgase erfolgt kontinuierlich bis zum Ende der 8-minütigen Erholungsphase.

Das Belastungsprotokoll wird begonnen, sobald die respiratorische Austauschrate (engl. Respiratory Exchange Rate, RER)  $< 1$  ist. Die Belastung wird mit einer Arbeitslast von 20 Watt gestartet. Es erfolgt eine kontinuierliche Lasterhöhung um 10 Watt pro Minute. Die Pedalgeschwindigkeit soll konstant bei etwa 60 Umdrehungen pro Minute liegen.

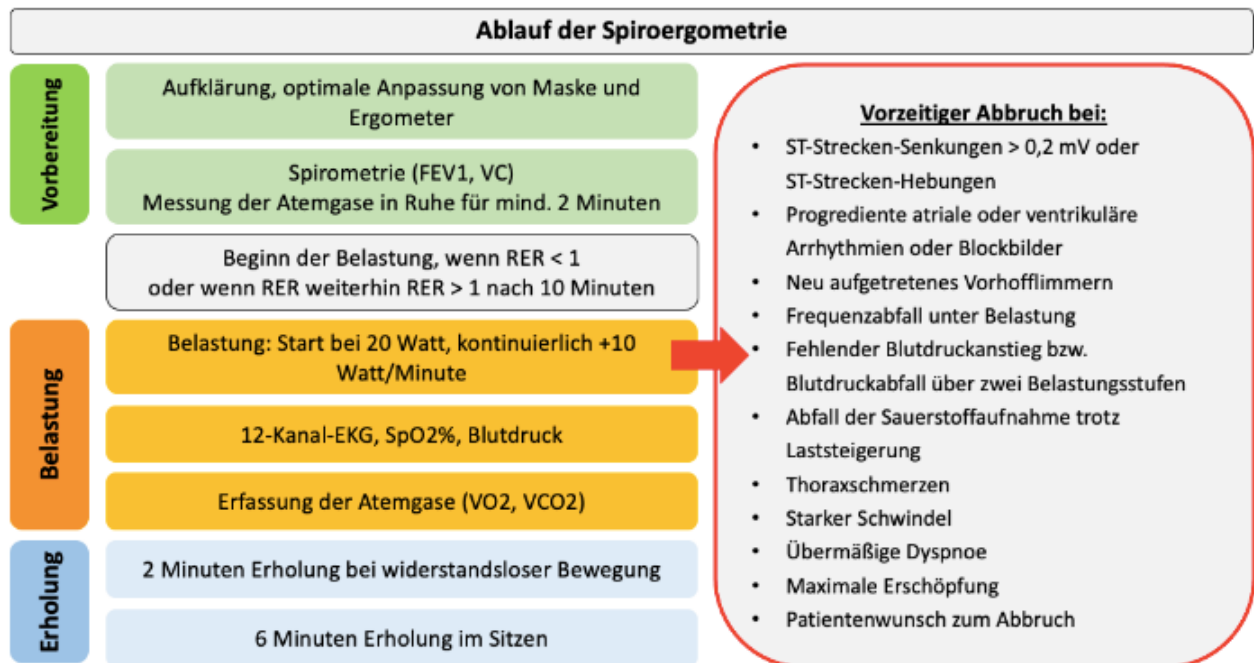
Während der CPET werden entsprechend den Anforderungen der American Heart Association durchgehend ein 12-Kanal-EKG und die periphere Sauerstoffsättigung aufgezeichnet (201). Alle zwei Minuten erfolgt zudem eine Messung des Blutdrucks mittels Oberarmmanschette. Der Belastungstest sollte so lange fortgesetzt werden, bis eines der festgelegten Abbruchkriterien auftritt. Diese sind Abbildung 9 zu entnehmen.

Nach Beendigung der Belastung erfolgt eine Erholungsphase, in der die Patient\*innen für zwei Minuten ohne Widerstand weiter treten. Anschließend für weitere sechs Minuten in Ruhe sitzend die kardiorespiratorische Überwachung fortgesetzt. Die subjektive Anstrengung wird unmittelbar nach der Belastung anhand der Borg-Skala eingeschätzt (Tabelle 3).

Die Belastungsgesamtzeit, die maximale Belastungsstufe (Watt), die maximale Herzfrequenz, der maximale Blutdruck und der Abbruchgrund werden dokumentiert.

Die Atemgasanalyse umfasst die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) und Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ). Zur Ermittlung der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak $VO_2$ ) wird der höchste Zehn-Sekunden-Mittelwert während der letzten 30 Sekunden vor Belastungsende verwendet. Die

peakVO<sub>2</sub> wird körpergewichtsindexiert als ml/kg/min angegeben. Die respiratorische Austauschrate ist als Quotient aus VCO<sub>2</sub> und VO<sub>2</sub> definiert (200).



**Abbildung 9.** Schematische Darstellung des Ablaufs der Spiroergometrie. Die Abbruchkriterien sind entsprechend den Empfehlungen des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung gewählt (200). FEV<sub>1</sub> = Forcierte 1-Sekunden-Kapazität. VC = Vitalkapazität. RER = engl. Respiratory Exchange Ratio (Respiratorische Austauschrate). EKG = Elektrokardiogramm. SpO<sub>2</sub>% = periphere Sauerstoffsättigung in %. VO<sub>2</sub> = Sauerstoffaufnahme. VCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidabgabe.

## 2.10 Laboranalyse

Im Rahmen der Screeninguntersuchung zum Studieneinschluss erfolgt eine Blutentnahme zur quantitativen Bestimmung der Serumkonzentration von NT-proBNP sowie ein Basislabor mit gängigen klinischen Parametern, darunter Kreatinin, Hämoglobin, glykiertes Hämoglobin und C-reaktives Protein.

Zusätzlich erfolgen Blutentnahmen unter Ruhebedingungen und direkt nach der Belastung im Rahmen der Stressechokardiografie. Das so gewonnene Biomaterial wurde für die vorliegende Untersuchung verwendet. Des Weiteren wird dieses Biomaterial nach Zentrifugation in 500µL-



Alliquots bei -80°C in der Clinical Research Unit der Charité Universitätsmedizin Berlin im Campus Virchow-Klinikum für künftige Untersuchungen aufbewahrt.

Die Analyse der Proben erfolgt durch „Labor Berlin“ (Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Berlin, Germany. Die für die quantitative Bestimmung der Biomarker NT-proBNP, Copeptin, MR-proADM und Endothelin-1 verwendeten Methoden können der Tabelle 4 entnommen werden.

**Tabelle 4. Verwendetes Material und Methoden zur quantitativen Bestimmung der Biomarker.** NT-proBNP = N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide. MR-proADM = Mid Regional proAdrenomedullin. EDTA = Ethylendiamintetraacetat

<b>Zu bestimmender Biomarker</b>	<b>Material entsprechend Herstellerempfehlung</b>	<b>Verwendete Methode</b>
<b>NT-proBNP</b>	Serum oder Heparin-Plasma	Elektro-Chemilumineszenz-Immuno-Assay
<b>Copeptin</b>	Serum oder Heparin-Plasma	Time-resolved Amplified Cryptate Emission-Immunoassay
<b>MR-proADM</b>	Serum oder EDTA-Plasma	Sandwich Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay
<b>Endothelin-1</b>	Serum oder EDTA-Plasma	Solid Phase Sandwich Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay

## 2.11 Statistische Auswertung

Es wurde die Software R Version 4.2.1 für Windows (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet, um die statistische Auswertung durchzuführen und um Abbildungen für die grafische Darstellung der Ergebnisse zu erstellen. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  festgelegt.

Kontinuierliche Variablen wurden als Median [Interquartilsabstand (IQR)] angegeben. Für kategoriale Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten n (%) genannt.

Als Parameter der Belastungstoleranz wurden peakVO<sub>2</sub>, 6-Minuten-Gehstrecke (engl. 6-Minute-Walking-Distance, 6-MWD), maximale Wattstufe bei der Stressechokardiografie (SE) und maximale Wattstufe bei der CPET festgelegt.

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient wurde verwendet, um bivariate Korrelationen zwischen demografischen, echokardiografischen, laborchemischen Parametern und den Parametern der Belastungstoleranz festzustellen. Um Unterschiede zwischen Gruppen zu ermitteln, wurde passend der Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Um die Assoziationen zwischen E/e' und NT-proBNP mit der Belastungstoleranz zu erfassen, wurden multivariate lineare Regressionsmodelle mit den Kovariablen Alter und BMI erstellt. Diese Modelle wurden sowohl für E/e' in Ruhe und NT-proBNP in Ruhe als auch für E/e' bei maximaler Wattstufe und belastungsinduzierter Veränderung von NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) erstellt.  $\Delta$ NT-proBNP wurde definiert die Differenz aus NT-proBNP in Ruhe und NT-proBNP nach Belastung.

Für E/e' in Ruhe wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für die Vorhersage von peakVO<sub>2</sub> < 14 ml/kg/min durchgeführt.

Für die Analyse geschlechtsspezifischer Ergebnisse wurden die Regressionsmodelle zusätzlich für die Subgruppen (1) Frauen und (2) Männer durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Betrachtung der Gesamtkohorte

#### 3.1.1 Basischarakteristika

42 Patient\*innen wurden in die Analyse aufgenommen. 24 Patient\*innen (57,6%) waren weiblich. Das mediane Alter lag bei 75,6 Jahren. Der Median für den BMI lag bei 27,4 kg/m<sup>2</sup>. 76,2% der Patient\*innen ließen sich der NYHA Klasse II zuordnen.

Mit 88,1% (n = 37) war die arterielle Hypertonie die am häufigsten beobachtete Begleiterkrankung. Weitere häufige Komorbiditäten waren Hyperlipidämie (54,8%; n = 23), Vorhofflimmern (47,6%; n = 20), KHK (45,2%, n = 19) sowie Diabetes mellitus Typ II (38,1%; n = 16). Über die Hälfte der Patient\*innen (52,4%; n= 22) waren Niemalsraucher. Betablocker stellten die am häufigsten verordnete Medikamentengruppe dar (Tabelle 5).

**Tabelle 5. Basischarakteristika der Gesamtkohorte.** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). NYHA = New York Heart Association, Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade anhand der Symptomatik bei körperlicher Aktivität, siehe Tabelle 1. HbA1C = glykiertes Hämoglobin.

	<b>Gesamt (n = 42)</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	75,62 [70,30; 77,98]
<b>Geschlecht, weiblich (%)</b>	24 (57,1)
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,37 [24,40; 32,31]
<b>NYHA (%)</b>	
I	0 (0,0)
II	32 (76,2)
III	10 (23,8)
IV	0 (0,0)
<b>Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min]</b>	65,78 [53,29; 78,13]
<b>HbA1C [%]</b>	5,80 [5,50; 6,40]
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	13,00 [12,30; 13,97]
<b>Diabetes mellitus, ja (%)</b>	16 (38,1)
<b>Arterieller Hypertonus, ja (%)</b>	37 (88,1)
<b>Hyperlipidämie, ja (%)</b>	23 (54,8)
<b>Hyperurikämie, ja (%)</b>	7 (16,7)
<b>Rauchen, ja (%)</b>	
Ja	5 (11,9)

Ex-Raucher (mind. 6 Monate)	15 (35,7)
Nie-Raucher	22 (52,4)
<b>Koronare Herzkrankheit, ja (%)</b>	19 (45,2)
<b>Zustand nach Myokardinfarkt, ja (%)</b>	7 (16,7)
<b>Vorhofflimmern, ja (%)</b>	20 (47,6)
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ja (%)</b>	5 (11,9)
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ja (%)</b>	5 (11,9)
<b>Medikation, ja (%)</b>	
Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer	14 (33,3)
Angiotensin-1 (AT-1)-Rezeptorantagonisten	17 (40,5)
Betablocker	36 (85,7)
Aldosteronrezeptorantagonisten	5 (11,9)

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der transthorakalen Echokardiografie in Ruhe und unter Belastungsbedingungen. Der Median für die LVEF lag bei 55,5%. Der Median für E/e' in Ruhe lag bei 10,5 und bei maximaler Belastungsstufe bei 13,2.

**Tabelle 6. Transthorakale Echokardiografie in Ruhe und unter Belastungsbedingungen.** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit.

	<b>Gesamt (n = 42)</b>
<b>In Ruhe</b>	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) [%]	55,5 [55,0; 60,0]
Linksventrikulärer Massenindex (LVMI) [kg/m <sup>2</sup> ]	110,5 [86,25; 124,4]
Linksatrialer Volumenindex (LAVI) [ml/m <sup>2</sup> ]	38,6 [33,3; 49,5]
e' [m/s]	0,07 [0,06; 0,08]
E/e'	10,48 [8,95; 14,06]
<b>Bei maximaler Belastungsstufe</b>	
e' [m/s]	0,09 [0,08; 0,1]
E/e'	13,20 [10,77; 16,92]

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Biomarkerbestimmungen. Der Median von NT-proBNP in Ruhe lag bei 422 ng/l. Der Median der belastungsinduzierten Veränderung von NT-proBNP, ΔNT-proBNP, lag bei +35,5 ng/l.

**Tabelle 7. Biomarker bei Herzinsuffizienz.** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide.  $\Delta$ NT-proBNP = belastungsinduzierte Veränderung von NT-proBNP. MR-proADM = Mid Regional pro Adrenomedullin.

	<b>Gesamt (n = 42)</b>
<b>NT-proBNP</b>	
in Ruhe [ng/l]	422,0 [270,5; 744,5]
nach Belastung [ng/l]	493,5 [316,3; 806,5]
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	35,5 [-18,0; 179,5]
Belastungsinduzierter Anstieg von NT-proBNP [ng/l], ja (%)	28 (66,6)
<b>Endothelin-1 in Ruhe [pg/ml]</b>	2,62 [2,11; 3,50]
<b>Copeptin in Ruhe [pmol/l]</b>	8,41 [3,90; 14,99]
<b>MR-proADM in Ruhe [pg/ml]</b>	205,96 [183,89; 222,42]

Tabelle 8 stellt die Parameter der Belastungstoleranz dar. Der Median der 6-MWD betrug 420 Meter. Der Median der peakVO<sub>2</sub> lag bei 15,45 ml/kg/min.

**Tabelle 8. Parameter der Belastungstoleranz.** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). CPET = engl. Cardio Pulmonary Exercise Testing (Spiroergometrie). SE = Stressechokardiografie. Peak VO<sub>2</sub> = Sauerstoffaufnahme bei maximaler Wattstufe in der Spiroergometrie.

	<b>Gesamt (n = 42)</b>
<b>6-Minuten-Gehstrecke [m]</b>	420,0 [333,0; 503,5]
<b>Maximale Wattstufe (CPET) [Watt]</b>	85,00 [60,0; 117,5]
<b>Maximale Wattstufe (SE) [Watt]</b>	75,0 [50,0; 100,0]
<b>Maximale Wattstufe (SE) Gruppe [Watt] (%)</b>	
25 Watt	2 (4,8)
50 Watt	12 (28,6)
75 Watt	11 (26,2)
100 Watt	17 (40,5)
<b>Peak VO<sub>2</sub></b>	
peakVO <sub>2</sub> [ml/kg/min]	15,45 [11,15; 19,38]
peakVO <sub>2</sub> < 14 [ml/kg/min], ja (%)	19 (45,2)

### 3.1.2 Betrachtung der Basischarakteristika unter Berücksichtigung der maximalen Wattstufe in der Stressechokardiografie

In Tabelle 9 sind die Basischarakteristika der Gesamtkohorte unter Berücksichtigung der maximal erreichten Wattstufe bei der Stressechokardiografie dargestellt. Patient\*innen, die maximal 25 Watt erreichten, waren im Vergleich zu Patient\*innen die maximal 100 Watt erreichten öfter weiblich, hatten einen höheren BMI, wiesen ein höheres E/e' in Ruhe und unter Belastung auf und es lag eine höhere NT-proBNP-Serumkonzentration in Ruhe vor.

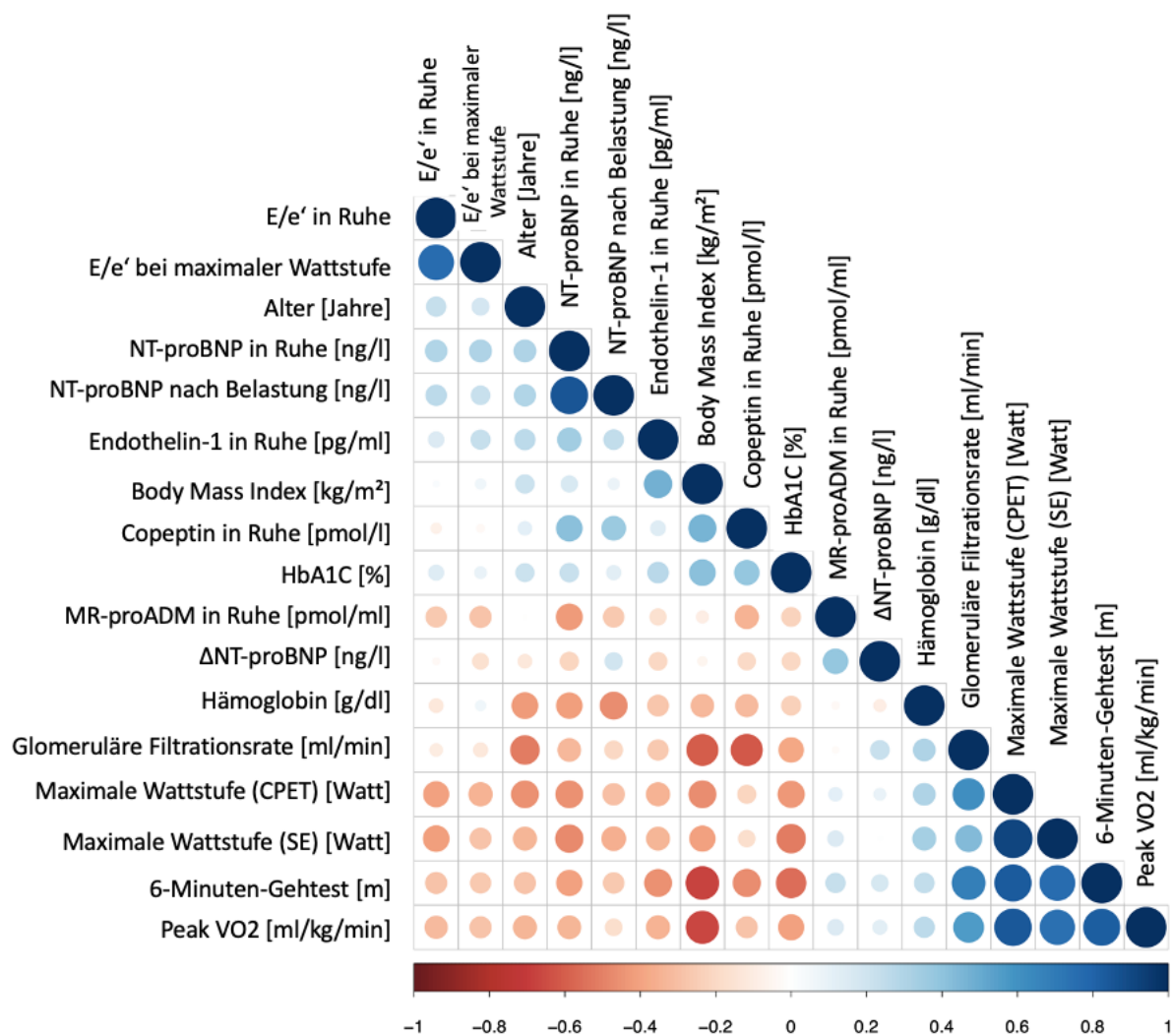
**Tabelle 9. Basischarakteristika der Gesamtkohorte unterteilt anhand der maximal erreichten Wattstufe in der Stressechokardiografie (25, 50, 75, 100 Watt).** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). BMI = Body Mass Index. NYHA = New York Heart Association, Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade anhand der Symptomatik bei körperlicher Aktivität, siehe Tabelle 1. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate. HbA1C = Glykiertes Hämoglobin. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. ΔNT-proBNP = belastungsinduzierte Veränderung von NT-proBNP. MR-proADM = Mid Regional pro Adrenomedullin. CPET = engl. Cardio Pulmonary Exercise Testing (Spiroergometrie). SE = Stressechokardiografie. Peak VO2 = Sauerstoffaufnahme bei maximaler Wattstufe bei der CPET.

	25 Watt	50 Watt	75 Watt	100 Watt
<b>n</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>17</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	71,96 [70,78; 73,14]	77,43 [75,26; 79,30]	75,27 [72,75; 76,61]	72,20 [67,44; 76,93]
<b>Geschlecht, weiblich (%)</b>	2 (100,0)	11 (91,7)	7 (63,6)	4 (23,5)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	31,02 [29,93; 32,11]	30,77 [25,89; 35,69]	29,32 [25,71; 31,61]	25,66 [22,98; 27,38]
<b>NYHA (%)</b>				
I	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
II	1 (50,0)	4 (33,3)	10 (90,9)	17 (100,0)
III	1 (50,0)	8 (66,7)	1 (9,1)	0 (0,0)
IV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>GFR [ml/min]</b>	54,9 [52,9; 56,9]	54,6 [48,1; 73,0]	55,8 [47,6; 69,4]	76,1 [70,0; 79,6]
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	13,25 [13,12; 13,38]	12,80 [12,00; 13,15]	13,00 [12,20; 13,95]	13,30 [12,30; 14,30]
<b>HbA1C [%]</b>	6,90 [6,45; 7,35]	6,25 [5,77; 7,10]	5,90 [5,55; 6,40]	5,55 [5,20; 5,85]
<b>E/e' in Ruhe</b>	15,80 [13,10; 18,50]	12,90 [10,25; 16,15]	12,19 [10,48; 15,18]	8,90 [7,20; 10,10]

<b>E/e' bei max.</b>	15,60	13,41	17,00	11,00
<b>Wattstufe</b>	[13,35; 17,85]	[12,60; 16,00]	[12,43; 18,54]	[9,50; 13,25]
<b>NT-proBNP [ng/l]</b>				
in Ruhe [ng/l]	2005,50 [1799,75; 2211,25]	481,00 [329,25; 653,75]	533,00 [409,50; 817,50]	270,00 [204,00; 356,00]
nach Belastung [ng/l]	1165,50 [744,25; 1586,75]	643,00 [421,50; 845,75]	681,00 [472,00; 896,00]	314,00 [211,00; 516,00]
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	-840,00 [-1055,50; 624,50]	96,00 [14,25; 302,75]	101,00 [-14,00; 180,00]	31,00 [-11,00; 119,00]
NT-proBNP Anstieg, ja (%)	0 (0)	9 (75,0)	7 (63,6)	12 (70,6)
<b>Endothelin-1 in Ruhe [pg/ml]</b>	3,38 [2,90; 3,85]	3,12 [2,70; 3,60]	2,59 [2,03; 3,29]	2,44 [1,95; 2,71]
<b>Copeptin in Ruhe [pmol/L]</b>	25,47 [18,66; 32,29]	8,65 [5,61; 11,07]	6,76 [4,85; 16,06]	7,37 [3,71; 11,13]
<b>MR-proADM in Ruhe [pg/mL]</b>	157,38 [153,44; 161,31]	215,74 [199,07; 230,94]	184,94 [167,16; 211,71]	206,17 [192,62; 222,42]
<b>6-Minuten- Gehstrecke [m]</b>	182,50 [144,75; 220,25]	309,50 [276,50; 385,75]	420,00 [371,50; 458,50]	504,00 [490,00; 520,00]
<b>Max. Wattstufe (CPET) [Watt]</b>	35,0 [27,5; 42,5]	55,0 [50,0; 62,5]	80,0 [75,0; 90,0]	120,0 [100,0; 130,0]
<b>peakVO2 [ml/kg/min]</b>	9,34 [9,08; 9,60]	10,19 [9,37; 13,70]	13,97 [12,93; 16,41]	20,32 [16,42; 23,05]
<b>peakVO2 &lt; 14 [ml/kg/min], ja (%)</b>	2 (100,0)	10 (83,3)	6 (54,5)	1 (5,9)

### 3.1.3 Korrelationsanalyse der echokardiografischen sowie laborchemischen Parameter

Abbildung 10 visualisiert die Korrelationen der wichtigsten untersuchten Parameter. E/e' in Ruhe korrelierte signifikant mit E/e' bei maximaler Wattstufe ( $p < 0,00$ ;  $r = 0,767$ ), der maximalen Wattstufe bei der CPET ( $p = 0,022$ ;  $r = -0,404$ ) und der maximalen Wattstufe bei der SE ( $p = 0,017$ ;  $r = -0,42$ ). Für die Korrelationsanalyse von E/e' in Ruhe mit der peakVO2 lag der p-Wert mit  $p = 0,076$  knapp über dem festgelegten Signifikanzniveau. Es konnten keine signifikanten Korrelationen von E/e' in Ruhe mit Biomarkern gezeigt werden. E/e' bei maximaler Wattstufe korrelierte mit keinem untersuchten Parameter statistisch signifikant.



**Abbildung 10. Korrelationsmatrix zur Visualisierung der Korrelationen von echokardiografischen Parametern, Biomarkern, Body Mass Index, Nierenfunktion, Hämoglobin und Parametern der Belastungstoleranz.** Größe und Farbe codieren für den Korrelationskoeffizienten (-1 bis +1). NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. MR-proADM = Mid Regional pro Adrenomedullin. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit. HbA1C = glykiertes Hämoglobin. CPET = engl. Cardio Pulmonary Exercise Testing (Spiroergometrie). SE = Stressecho-kardiografie. PeakVO2 = Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie.

NT-proBNP in Ruhe korrelierte signifikant mit NT-proBNP nach der Belastung ( $p < 0,00$ ;  $r = 0,851$ ), Copeptin in Ruhe ( $p = 0,018$ ;  $r = 0,414$ ), MR-proADM in Ruhe ( $p = 0,015$ ;  $r = -0,426$ ), der Hämoglobinkonzentration ( $p = 0,019$ ;  $r = -0,412$ ), der 6-MWD ( $p = 0,020$ ;  $r = -0,408$ ), der maximalen Wattstufe bei der CPET ( $p = 0,008$ ;  $r = -0,459$ ) und der maximalen Wattstufe bei der SE ( $p = 0,006$ ;  $r = -0,476$ ). Es lag keine signifikante Korrelation von NT-proBNP in Ruhe zu E/e' in Ruhe und E/e' bei maximaler Wattstufe oder zu ΔNT-proBNP vor.

ΔNT-proBNP korrelierte signifikant mit MR-proADM in Ruhe ( $p = 0,030$ ;  $r = 0,384$ ).



Die Biomarker Copeptin ( $p = 0,007$ ,  $r = -0,469$ ) und Endothelin-1 ( $p = 0,008$ ,  $r = -0,460$ ) in Ruhe korrelierten signifikant mit der 6-MWD. MR-proADM zeigte keine signifikanten Korrelationen mit Parametern der Belastungstoleranz.

### 3.1.4 Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz

Die Tabellen 10-13 zeigen multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz (peakVO<sub>2</sub>, 6-MWD, maximale Wattstufe bei der CPET, maximale Wattstufe bei der SE). Das Regressionsmodell wurde mit Adjustierung von Alter und BMI erstellt. Bei der Betrachtung von NT-proBNP in Ruhe ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der 6-MWD. Für E/e' in Ruhe zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der peakVO<sub>2</sub> und der maximalen Wattstufe bei der SE.

**Tabelle 10. Multivariate lineare Regression für peakVO<sub>2</sub> [ml/kg/min].** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

Variable	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	50.208	6.79	7.394	<0.001
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	-0.001	0.001	-0.596	0.555
E/e' in Ruhe	-0.265	0.129	-2.047	0.048
Alter [Jahre]	-0.207	0.089	-2.337	0.025
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-0.55	0.121	-4.528	<0.001

**Tabelle 11. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m].** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

Variable	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	1080.42	148.255	7.288	<0.001
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	-0.061	0.028	-2.172	0.036
E/e' in Ruhe	-1.484	2.822	-0.526	0.602
Alter [Jahre]	-3.89	1.935	-2.011	0.052
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-11.412	2.651	-4.305	<0.001

**Tabelle 12. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

Variable	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	339.715	44.731	7.595	<0.001
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	-0.008	0.009	-0.965	0.341
E/e' in Ruhe	-1.569	0.851	-1.843	0.073
Alter [Jahre]	-2.373	0.584	-4.066	<0.001
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-1.853	0.8	-2.317	0.026

**Tabelle 13. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressechokardiografie.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

Variable	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	178.172	32.534	5.476	<0.001
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	-0.011	0.006	-1.759	0.087
E/e' in Ruhe	-1.382	0.619	-2.232	0.032
Alter Jahre]	-0.536	0.425	-1.263	0.214
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-1.406	0.582	-2.417	0.021

### 3.1.5 Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz

Die Tabellen 14-17 zeigen multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz (peakVO<sub>2</sub>, 6-MWD, maximale Wattstufe bei der CPET, maximale Wattstufe bei der SE). Das Regressionsmodell wurde mit Adjustierung von Alter und BMI erstellt. Bei der Betrachtung von  $\Delta$ NT-proBNP ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der 6-MWD. Zwischen E/e' bei maximaler Wattstufe und der Belastungstoleranz bestanden keine signifikanten Assoziationen.

**Tabelle 14. Multivariate lineare Regression für peakVO2 [ml/kg/min].**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	51.042	6.984	7.308	<0.001
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	0.002	0.002	0.696	0.492
E/e' bei maximaler Wattstufe	-0.161	0.118	-1.362	0.184
Alter [Jahre]	-0.219	0.092	-2.374	0.025
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-0.586	0.134	-4.38	<0.001

**Tabelle 15. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m].**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	1109,386	151,842	7,306	<0.001
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	0,131	0,052	2,526	0,018
E/e' bei maximaler Wattstufe	-2,372	2,572	-0,922	0,365
Alter [Jahre]	-3,762	2,01	-1,872	0,072
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-13,046	2,908	-4,487	<0.001

**Tabelle 16. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie.**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	348,509	48,08	7,249	<0.001
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	0,023	0,016	1,395	0,174
E/e' bei maximaler Wattstufe	-1,223	0,814	-1,502	0,145
Alter [Jahre]	-2,372	0,636	-3,728	0,001
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-2,334	0,921	-2,535	0,017

**Tabelle 17. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressechokardiografie.**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	180,361	38,161	4,726	<0.001
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	0,015	0,013	1,134	0,267
E/e' bei maximaler Wattstufe	-0,317	0,646	-0,491	0,628
Alter [Jahre]	-0,835	0,505	-1,653	0,11
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-1,398	0,731	-1,913	0,066

### 3.1.1 Erstellung einer Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse: Modelle zur Prädiktion der peakVO2 durch E/e'

In Tabelle 18 und 19 sowie Abbildung 11 und 12 sind die Ergebnisse der ROC-Analyse dargestellt. Es wurden zwei Modelle mit den Grenzwerten für E/e' in Ruhe von 9,65 und von 13 erstellt. Als Grenzwert für die Outcome-Variable peakVO2 wurde  $\leq$  14 ml/kg/min gewählt.

**Tabelle 18 (links). Receiver-Operating Characteristic: E/e' > 9,65 für peakVO2 < 14 [ml/kg/min].**

AUC = engl. Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve). CI = engl. Confidence Intervall (Konfidenz-intervall). E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulus-geschwindigkeit. LR+ = positive Likelihood Ratio. LR- = negative Likelihood Ratio. NPV = engl. Negative predictive value (s. zue prädiktiver Wert). PPV = engl. Positive predictive value (positive prädiktiver Wert).

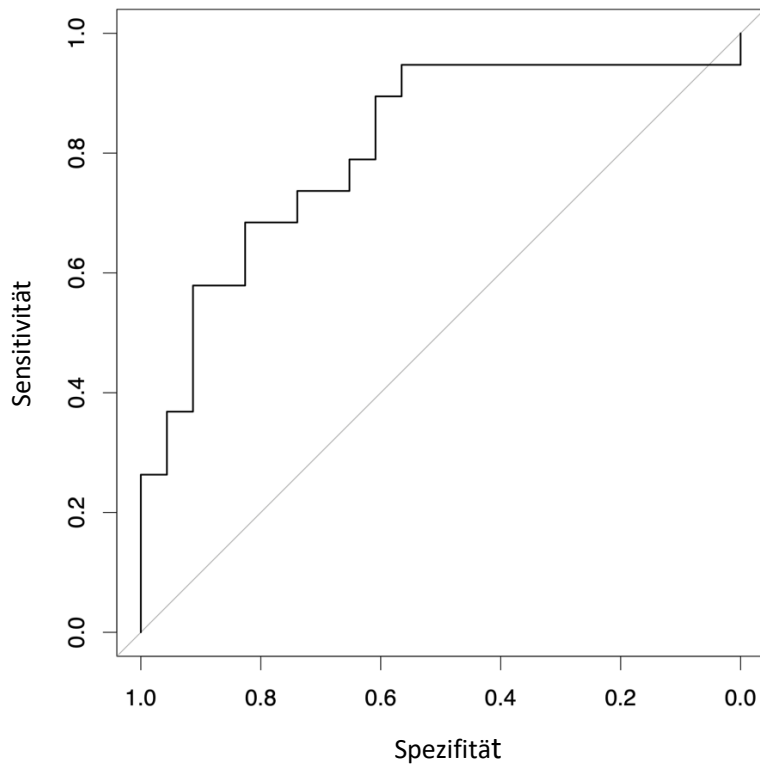
Index	Value
PPV	0.643
NPV	0.929
Sensitivität	0.947
Spezifität	0.565
Grenzwert	9.65
Richtig positiv	18
Richtig negativ	13
Falsch positiv	10
Falsch negativ	1
AUC (95%-CI)	0.81 (0.672 – 0.948)
LR+	2.179
LR-	0.093
Youden-Index	0.513

**Tabelle 19 (rechts). Receiver-Operating Characteristic: E/e' > 13 für peakVO2 < 14 [ml/kg/min].**

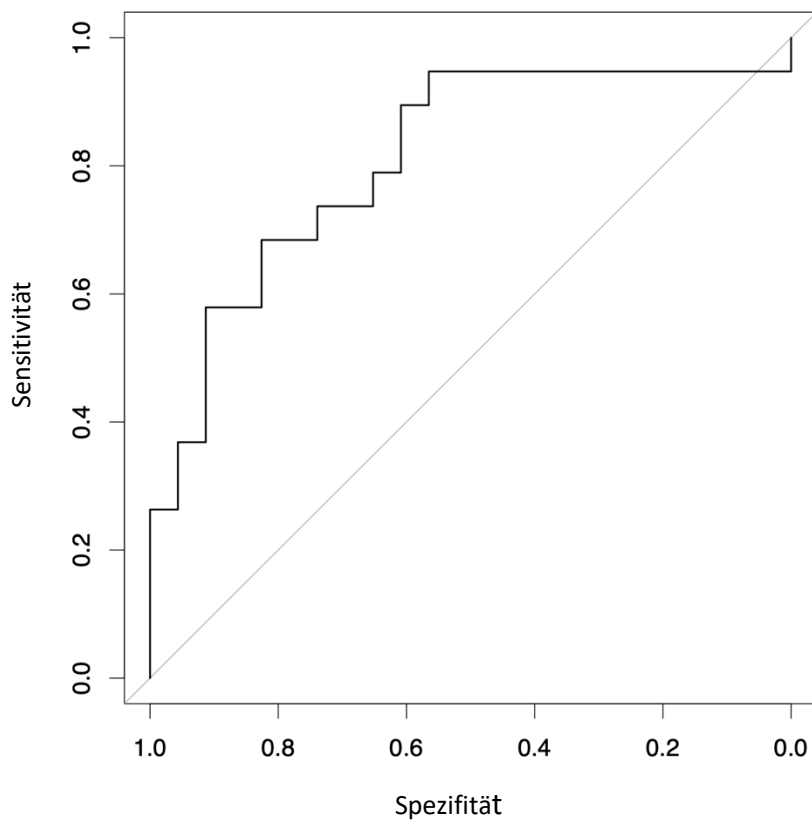
AUC = engl. Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve). CI = engl. Confidence Intervall (Konfidenz-intervall). E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulus-geschwindigkeit. LR+ = positive Likelihood Ratio. LR- = negative Likelihood Ratio. NPV = engl. Negative predictive value (s. zue prädiktiver Wert). PPV = engl. Positive predictive value (positive prädiktiver Wert).

Index	Value
PPV	0.846
NPV	0.724
Sensitivität	0.579
Spezifität	0.913
Grenzwert	13
Richtig positiv	11
Richtig negativ	21
Falsch positiv	2
Falsch negativ	8
AUC (95%-CI)	0.81 (0.672 – 0.948)

**Abbildung 11. Receiver Operating Characteristic:  $E/e' > 9,65$  für  $\text{peakVO}_2 < 14$  [ml/kg/min].** E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusschwindigkeit.



**Abbildung 12. Receiver Operating Characteristic:  $E/e' > 13$  für  $\text{peakVO}_2 < 14$  [ml/kg/min].** E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusschwindigkeit.



### 3.2 Betrachtung von $\Delta$ NT-proBNP

Tabelle 20 vergleicht die Charakteristika von Patient\*innen, die einen belastungsinduzierten Anstieg von NT-proBNP aufweisen mit jenen Patient\*innen, die keinen Anstieg aufweisen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Es bestand eine tendenziell niedrigere NT-proBNP-Serumkonzentration in Ruhe, eine längere 6-MWD, eine höhere maximal erreichte Wattstufe bei der CPET und eine höhere peakVO<sub>2</sub> bei Patient\*innen mit belastungsinduziertem Anstieg von NT-proBNP.

**Tabelle 20. Basischarakteristika der Gesamtkohorte unterteilt anhand der belastungsinduzierten NT-proBNP-Veränderung (Anstieg, kein Anstieg).** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). NYHA = New York Heart Association, Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade anhand der Symptomatik bei körperlicher Aktivität, siehe Tabelle 1. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate. HbA1C = Glykiertes Hämoglobin. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit. E = frühdiastolische trans-mitrale Flussgeschwindigkeit. NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. MR-proADM = Mid Regional pro Adrenomedullin. CPET = engl. Cardio Pulmonary Exercise Testing (Spiroergometrie). SE = Stressechokardiografie. PeakVO<sub>2</sub> = Sauerstoffaufnahme bei maximaler Wattstufe bei der CPET.

	Belastungsinduzierter Anstieg von NT-proBNP [ng/L]		p
	ja (n = 28)	nein (n = 14)	
Alter [Jahre]	74.45 [69.32, 78.43]	75.65 [72.98, 77.40]	0.393
Geschlecht, weiblich (%)	15 (53.6)	9 (64.3)	0.741
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27.17 [24.32, 29.84]	28.10 [24.75, 34.47]	0.393
NYHA (NYHA III vs. NYHA II)	7 (25.0)	3 (21.4)	1.000
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	355.00 [263.75, 527.75]	480.00 [368.75, 1263.75]	0.098
NT-proBNP nach Belastung [ng/l]	526.50 [325.25, 799.50]	400.00 [310.25, 802.50]	0.522
Endothelin-1 in Ruhe [pg/ml]	2.73 [1.89, 3.53]	2.60 [2.37, 3.42]	0.439
Copeptin in Ruhe [pmol/l]	7.80 [3.54, 11.68]	11.08 [4.92, 22.57]	0.150
MR-proADM in Ruhe [pg/ml]	210.22 [190.70, 230.94]	188.00 [161.97, 204.14]	0.039
E/e' in Ruhe	10.28 [8.78, 12.94]	10.95 [9.42, 15.24]	0.343
E/e' bei maximaler Wattstufe	12.60 [10.36, 16.05]	13.80 [11.95, 18.54]	0.212
Hämoglobin [g/dl]	12.95 [12.25, 13.93]	13.15 [12.35, 13.90]	0.936
GFR [ml/min]	71.09 [54.92, 79.49]	58.64 [43.57, 74.64]	0.230
HbA1C [%]	5.70 [5.30, 6.30]	6.00 [5.73, 6.97]	0.052
6-Minuten-Gehstrecke [m]	423.50 [362.25, 506.25]	399.00 [276.00, 493.75]	0.286

<b>Maximale Wattstufe (CPET) [Watt]</b>	90.0 [60.0, 120.0]	80.0 [60.0, 97.5]	0.384
<b>Maximale Wattstufe (SE) [Watt]</b>	75.0 [50.0, 100.0]	75.0 [50.0, 100.0]	0.525
<b>Maximale Wattstufe (SE) (%)</b>			0.209
25 Watt	0 (0.0)	2 (14.3)	
50 Watt	9 (32.1)	3 (21.4)	
75 Watt	7 (25.0)	4 (28.6)	
100 Watt	12 (42.9)	5 (35.7)	
<b>peakVO2 [ml/kg/min]</b>	16.02 [12.96, 19.61]	13.20 [10.57, 15.78]	0.298
<b>peakVO2 &lt; 14 [ml/kg/min], ja (%)</b>	11 (39.3)	8 (57.1)	0.443

### 3.3 Betrachtung der Subgruppen „männlich“ und „weiblich“

#### 3.3.1 Basischarakteristika

Die Tabelle 21 vergleichen die Basischarakteristika von weiblichen und männlichen Patient\*innen. Frauen waren signifikant öfter der NYHA Klasse III (37,5 vs. 5,6 %) zuzuordnen und hatten öfter noch nie geraucht (70,8 vs. 27,8%).

**Tabelle 21. Basischarakteristika der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich).** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). NYHA = New York Heart Association, Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade anhand der Symptomatik bei körperlicher Aktivität, siehe Tabelle 1. HbA1C = Glykiertes Hämoglobin.

	<b>Männlich (n = 18)</b>	<b>weiblich (n = 24)</b>	<b>p</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	72,4 [69,4; 77,4]	76,1 [72,6; 78,2]	0,253
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,4 [25,8; 29,4]	27,4 [23,0; 34,7]	0,959
<b>NYHA-Klasse</b>			0,041
II	17 (94,4)	15 (62,5)	
III	1 (5,6)	9 (37,5)	
<b>Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min]</b>	74,9 [58,4; 84,1]	58,6 [51,2; 76,0]	0,064
<b>HbA1C [%]</b>	5,8 [5,3; 6,4]	5,9 [5,5; 6,4]	0,461
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	13,3 [12,3; 14,2]	13,0 [12,4; 13,5]	0,461
<b>Diabetes mellitus, ja (%)</b>	6 (33,3)	10 (41,7)	0,582
<b>Hypertonus, ja (%)</b>	16 (88,9)	21 (87,5)	0,891
<b>Hyperlipidämie, ja (%)</b>	10 (55,6)	13 (54,2)	0,929
<b>Hyperurikämie, ja (%)</b>	1 (5,6)	6 (25,0)	0,094
<b>Rauchen</b>			0,021
Raucher, ja (%)	3 (16,7)	2 (8,3)	

Ex-Raucher (min. 6 Monate), ja (%)	10 (55,6)	5 (20,8)	
Nie-Raucher, ja (%)	5 (27,8)	17 (70,8)	
<b>Koronare Herzkrankheit, ja (%)</b>	10 (55,6)	9 (37,5)	0,395
<b>Zustand nach Myokardinfarkt, ja (%)</b>	4 (22,2)	3 (12,5)	0,676
<b>Vorhofflimmern, ja (%)</b>	10 (55,6)	10 (41,7)	0,372
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ja (%)</b>	3 (16,7)	2 (8,3)	0,339
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ja (%)</b>	2 (11,1)	3 (12,5)	0,669
<b>Medikation</b>			
Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, ja (%)	6 (33,3)	8 (33,3)	1,000
Angiotensin (AT)-1 Rezeptorantagonisten, ja (%)	7 (38,9)	10 (41,7)	1,000
Betablocker, ja (%)	16 (88,9)	20 (83,3)	0,949
Aldosteronrezeptorantagonisten, ja (%)	3 (16,7)	2 (8,3)	0,731

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der transthorakalen Echokardiografie in Ruhe und unter Belastungsbedingungen. Der Median des Quotienten E/e' in Ruhe war bei Frauen im Vergleich zu Männern signifikant erhöht (11,8 vs. 9,0). E/e' bei der maximalen Belastungsstufe war bei Frauen ebenfalls höher als bei Männern (13,6 vs. 11,6). Jedoch lag der p-Wert knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus.

**Tabelle 22. Transthorakale Echokardiografie in Ruhe und unter Belastungsbedingungen der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich).** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. LVMI = Linksventrikulärer Massenindex. LAVI = Linksatrialer Volumenindex. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit.

	<b>Männlich (n = 18)</b>	<b>Weiblich (n = 24)</b>	<b>p</b>
<b>In Ruhe</b>			
LVEF [%]	55,0 [50,5; 58,0]	56,5 [55,0; 60,0]	0,099
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	116,5 [85,5; 137,25]	103 [88,75; 119,0]	0,315
LAVI [mL/m <sup>2</sup> ]	38,6 [34,2; 53,1]	38,5 [31,3; 48,6]	0,819
e' [m/s]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,08; 0,09]	0,542
E/e'	9,0 [7,3; 11,8]	11,8 [10,3; 15,7]	0,007
<b>Unter Belastung</b>			
e' bei maximaler Wattstufe [m/s]	0,10 [0,08; 0,12]	0,08 [0,08; 0,09]	0,113
E/e' bei maximaler Wattstufe	11,6 [9,2; 14,8]	13,6 [12,2; 18,2]	0,063



Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der Biomarkerbestimmungen. Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen vor. Tendenziell wiesen Frauen eine höhere NT-proBNP-Serumkonzentration in Ruhe (457 vs. 342 ng/l) auf.

**Tabelle 23. Biomarker bei Herzinsuffizienz der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich).** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide.  $\Delta$ NT-proBNP = belastungsinduzierte Veränderung von NT-proBNP. MR-proADM = Mid Regional pro Adrenomedullin.

	Männlich (n = 18)	weiblich (n = 24)	p
<b>NT-proBNP</b>			
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	342 [215,0; 531,3]	457 [329,3,8; 811,75]	0,186
NT-proBNP nach Belastung [ng/l]	480 [247,5; 662,5]	493,5 [327,5; 879,0]	0,387
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	+50,5 [-8,0; +163,0]	+28 [-23,0; 225,3]	0,799
Belastungsinduzierter Anstieg von NT-proBNP, ja (%)	13 (72,2)	15 (62,5)	0,508
<b>Endothelin-1 in Ruhe [pg/ml]</b>	2,28 [1,90; 2,69]	2,97 [2,41; 3,60]	0,075
<b>MR-proADM in Ruhe [pg/ml]</b>	192,6 [179,1; 207,4]	213,7 [184,3; 247,6]	0,053
<b>Copeptin in Ruhe [pmol/l]</b>	10,29 [4,85; 17,20]	6,60 [3,80; 10,88]	0,195

Tabelle 24 stellt Parameter der Belastungstoleranz dar. Frauen wiesen in allen hier erhobenen Parametern der Belastungstoleranz, d.h. der 6-Minuten-MWD, der maximalen Wattstufe bei der SE und der CPET sowie der peakVO<sub>2</sub>, im Vergleich zu Männern signifikant niedrigere Werte auf.

**Tabelle 24. Parameter der Belastungstoleranz der Gesamtkohorte unterteilt nach Geschlecht (männlich/weiblich).** Angabe von Lage- und Streumaßen metrischer Variablen als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile]. Angabe kategorialer Variablen als absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit %). CPET = engl. Cardio Pulmonary Exercise Testing (Spiroergometrie). SE = Stressechokardiografie. PeakVO<sub>2</sub> = Sauerstoffaufnahme bei maximaler Wattstufe in der Spiroergometrie.

	Männlich (n = 18)	Weiblich (n = 24)	p
<b>6-Minuten-Gehstrecke [m]</b>	493 [422; 512]	381 [277; 463]	0,007
<b>Maximale Wattstufe (CPET) [Watt]</b>	120,0 [100,0; 130,0]	65,0 [50,0; 82,5]	<0,001
<b>Maximale Wattstufe (SE) [Watt]</b>	100,0 [81,25; 100,0]	50,0 [50,0; 75,0]	<0,001
<b>Maximale Wattstufe (SE) (%)</b>			0,002
25 Watt	0 (0)	2 (8,3)	
50 Watt	1 (5,6)	11 (45,8)	
75 Watt	4 (22,2)	7 (29,2)	
100 Watt	13 (72,2)	4 (16,7)	

PeakVO2 [ml/kg/min]	16,5 [15,7; 20,8]	13,4 [9,8; 16,1]	0,010
PeakVO2 < 14 [ml/kg/min], ja (%)	4 (22,2)	15 (62,5)	0,009

### 3.3.2 Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „weiblich“

Die Tabellen 25-28 zeigen multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz (peakVO2, 6-MWD, maximale Wattstufe bei der CPET, maximale Wattstufe bei der SE) für weibliche Patientinnen. Das Regressionsmodell wurde mit Adjustierung von Alter und BMI erstellt. Bei der Betrachtung von NT-proBNP in Ruhe ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der 6-MWD, der maximale Wattstufe bei der CPET und der maximale Wattstufe bei der SE. Für E/e' in Ruhe besteht mit keinem Parameter der Belastungstoleranz ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

**Tabelle 25. Multivariate lineare Regression für peakVO2 [ml/kg/min] der Subgruppe „weiblich“.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	56,018	12,606	4,444	0
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	-0,003	0,002	-1,433	0,168
E/e' in Ruhe	-0,029	0,167	-0,176	0,862
Alter [Jahre]	-0,355	0,182	-1,953	0,066
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,455	0,146	-3,113	0,006

**Tabelle 26. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m] der Subgruppe „weiblich“.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	1291,014	265,164	4,869	0
NT-proBNP in Ruhe [ng/l]	-0,115	0,038	-3,036	0,007
E/e' at in Ruhe	5,915	3,503	1,688	0,108
Alter [Jahre]	-8,429	3,828	-2,202	0,040
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-10,096	3,073	-3,286	0,004

**Tabelle 27. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressechokardiografie der Subgruppe „weiblich“.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
<b>Konstante</b>	158,929	54,221	2,931	0,009
<b>NT-proBNP in Ruhe [ng/L]</b>	-0,023	0,008	-2,931	0,009
<b>E/e' in Ruhe</b>	0,438	0,716	0,611	0,548
<b>Alter [Jahre]</b>	-0,775	0,783	-0,989	0,335
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	-0,998	0,628	-1,589	0,129

**Tabelle 28. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie der Subgruppe „weiblich“.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
<b>Konstante</b>	298,294	60,469	4,933	0
<b>NT-proBNP In Ruhe [ng/l]</b>	-0,022	0,009	-2,547	0,020
<b>E/e' in Ruhe</b>	1,09	0,799	1,364	0,189
<b>Alter [Jahre]</b>	-2,572	0,873	-2,946	0,008
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	-1,284	0,701	-1,833	0,083

### 3.3.1 Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „weiblich“

Die Tabellen 29-32 zeigen multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz (peakVO<sub>2</sub>, 6-MWD, maximale Wattstufe bei der CPET, maximale Wattstufe bei der SE) für weibliche Patientinnen. Das Regressionsmodell wurde mit Adjustierung von Alter und BMI erstellt. Bei der Betrachtung von  $\Delta$ NT-proBNP besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der 6-MWD, der maximale Wattstufe bei der SE und der maximale Wattstufe bei der CPET. Für E/e' in Ruhe besteht mit keinem Parameter der Belastungstoleranz ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

**Tabelle 29. Multivariate lineare Regression für peakVO2 [ml/kg/min] der Subgruppe „weiblich“.**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	61,7	11,052	5,583	0
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	0,004	0,002	1,846	0,088
E/e' bei maximaler Wattstufe	-0,022	0,116	-0,186	0,855
Alter [Jahre]	-0,481	0,167	-2,874	0,013
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,382	0,143	-2,667	0,019

**Tabelle 30. Multivariate lineare Regression für 6-Minuten-Gehstrecke [m] der Subgruppe „weiblich“.**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	1454,346	265,703	5,474	0
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	0,204	0,057	3,574	0,003
E/e' bei maximaler Wattstufe	0,999	2,797	0,357	0,727
Alter [Jahre]	-10,795	4,021	-2,685	0,019
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-9,62	3,446	-2,791	0,015

**Tabelle 31. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Stressechokardiografie der Subgruppe „weiblich“.**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
Konstante	193,48	50,056	3,865	0,002
$\Delta$ NT-proBNP [ng/l]	0,032	0,011	3,005	0,010
E/e' bei maximaler Wattstufe	1,117	0,527	2,12	0,054
Alter [Jahre]	-2,003	0,757	-2,645	0,020
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,031	0,649	-0,047	0,963

**Tabelle 32. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe in der Spiroergometrie der Subgruppe "weiblich".**  $\Delta$ NT-proBNP = Belastungsinduzierte Veränderung von N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
<b>Konstante</b>	331,455	63,601	5,212	0
<b><math>\Delta</math>NT-proBNP [ng/l]</b>	0,041	0,014	2,989	0,010
<b>E/e' bei maximaler Wattstufe</b>	0,475	0,67	0,71	0,490
<b>Alter [Jahre]</b>	-3,288	0,962	-3,417	0,005
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	-0,795	0,825	-0,964	0,353

### 3.3.2 Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „männlich“

In den Tabelle 33 und 34 sind die statistisch signifikanten Ergebnisse der multivariaten, linearen Regressionsanalyse zu NT-proBNP und E/e' unter Ruhebedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz (peakVO<sub>2</sub>, 6-MWD, maximale Wattstufe bei der CPET, maximale Wattstufe in der SE) für männliche Patienten dargestellt. Das Regressionsmodell wurde mit Adjustierung von Alter und BMI erstellt. Für E/e' in Ruhe zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der maximalen Wattstufe bei der CPET und der maximalen Wattstufe bei der SE. Für NT-proBNP in Ruhe besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den hier betrachteten Variablen der Belastungstoleranz.

**Tabelle 33. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe bei der Stressechokardiografie der Subgruppe „männlich“.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
<b>Konstante</b>	188,349	27,734	6,791	0
<b>NT-proBNP in Ruhe [ng/l]</b>	-0,003	0,005	-0,686	0,505
<b>E/e' in Ruhe</b>	-3,209	0,836	-3,838	0,002
<b>Alter [Jahre]</b>	-0,268	0,271	-0,99	0,340
<b>Body Mass index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	-1,582	0,707	-2,238	0,043

**Tabelle 34. Multivariate lineare Regression für die maximale Wattstufe bei der Spiroergometrie der Subgruppe „männlich“.** NT-proBNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. E = frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit. E' = frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit.

	Koeffizient	Standardfehler	t	p
<b>Konstante</b>	365,897	47,717	7,668	0
<b>NT-proBNP in Ruhe [ng/l]</b>	-0,003	0,009	-0,334	0,744
<b>E/e' in Ruhe</b>	-4,654	1,438	-3,236	0,007
<b>Alter [Jahre]</b>	-1,914	0,466	-4,112	0,001
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	-2,404	1,216	-1,977	0,070

### 3.3.3 Multivariate Regressionsmodelle zu NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen für die Parameter der Belastungstoleranz für die Subgruppe „männlich“

Es wurden Regressionsmodelle für NT-proBNP und E/e' unter Belastungsbedingungen mit Adjustierung von Alter und BMI und den Parametern der Belastungstoleranz als abhängigen Variablen für männliche Patienten erstellt. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang von E/e' unter Belastungsbedingungen und  $\Delta$ NT-proBNP mit den hier betrachteten Parametern der Belastungstoleranz festgestellt werden.

## 4 Diskussion

Die HfpEF ist eine häufige und unterschätzte Erkrankung. Patient\*innen leiden bei fortgeschrittener Erkrankung unter einer eingeschränkten Belastungstoleranz mit erheblicher Belastungsdyspnoe, die die Lebensqualität der Betroffenen wesentlich einschränkt (30, 40, 202, 203). Erfolgsversprechende Behandlungsansätze sind gegenwärtig spärlich oder nur unzureichend wirksam (1). Es ist deshalb wichtig, die Erkrankung früh zu erkennen, um die Patient\*innen erfolgreich behandeln zu können und die Lebensqualität zu erhalten. Die objektive Erfassung der Belastungstoleranz kann helfen, die Diagnosestellung der HfpEF zu erleichtern. Des Weiteren kann ein umfassendes Verständnis der reduzierten Belastungstoleranz helfen, Möglichkeiten für weitere Therapieansätze zu eröffnen.

Die der Belastungsintoleranz zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht gänzlich verstanden und gegenwärtig Inhalt intensiver Forschung. Zum Teil uneinheitliche oder sogar widersprüchliche Ergebnisse verdeutlichen den weiter bestehenden Forschungsbedarf und die Heterogenität des Patientenkollektivs der HfpEF. Bisherige Arbeiten konnten zeigen, dass Patient\*innen mit HfpEF zahlreiche Veränderungen, insbesondere im Sinne einer eingeschränkten Reservekapazität, sowohl kardialer als auch nicht-kardialer Funktionssysteme, aufweisen, die zur Belastungsintoleranz beitragen (204).

Für die Ermittlung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ist die Spiroergometrie mit der Messung der peakVO<sub>2</sub> als Goldstandard etabliert (50). Die Untersuchung ist jedoch zeitaufwendig und teuer und deshalb nicht flächendeckend in der Praxis zu finden. Häufig können Patient\*innen zudem, beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten, eingeschränkter Mobilität oder Intoleranz der Maske, nicht aussagekräftig ergometriert werden.

Es ist deshalb wichtig, Tests zur Diagnosestellung und zur Abschätzung der Schwere der Erkrankung zu entwickeln und mögliche Biomarker oder andere wegweisende Parameter zu identifizieren.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der echokardiografische Parameter E/e' und der laborchemische Parameter NT-proBNP im Hinblick auf diese Fragestellung bedeutende Mehrinformationen liefern können.

## 4.1 Echokardiografische Parameter der diastolischen Dysfunktion und Belastungstoleranz bei HfpEF

### 4.1.1 Echokardiografische Parameter in Ruhe

Unter Betrachtung der Gesamtkohorte. Hier zeigte die vorliegende Arbeit zunächst eine unabhängige Assoziation von  $E/e'$  in Ruhe und der  $peakVO_2$  bei Patient\*innen mit HfpEF.

Damit können frühere Studienergebnisse bestätigt und ergänzt werden. So beobachteten Edelman et al. (205) und Amanai et al. (206) sowie Samuel et al. (207) eine signifikante Korrelation von  $E/e'$  Werten in Ruhe und der  $peakVO_2$ .

Auch in Interventionsstudien zu körperlichem Training bei HfpEF wird dieser Zusammenhang deutlich. Sowohl Edelman et al. (208) als auch Fu et al. (209) und Nolte et al. (210) beobachteten, dass eine verbesserte  $peakVO_2$  mit einem verringerten Quotienten  $E/e'$  (in Ruhe) einhergeht.

Ein Erklärungsansatz für den Zusammenhang von  $E/e'$  und der  $peakVO_2$  ist die Herleitung anhand des Fick'schen Gesetzes. Nach diesem ergibt sich die  $peakVO_2$  aus dem Produkt von Herzzeitvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz (25).

Bei Patient\*innen mit HfpEF ist eine Aufrechterhaltung oder Erhöhung der Vorlast während einer körperlichen Belastung aufgrund der diastolischen Dysfunktion nur mithilfe einer Erhöhung der LVFP möglich (18, 29, 30, 211). Das Schlagvolumen ist konsekutiv verringert, wenn eine unzureichende Vorlast aufgebaut wird (212). Jedoch ist das Schlagvolumen auch bei denjenigen Patient\*innen mit HfpEF reduziert, die nur mithilfe einer massiven Erhöhung der LVFP eine adäquate Vorlast erreichen können. Dies ist auf eine Störung der Kontraktilität und die Unfähigkeit den Frank-Starling-Mechanismus ausreichend zu nutzen, zurückzuführen (30, 213).

Diese eingeschränkte Schlagvolumenreserve limitiert die Anpassung des Herzzeitvolumens an die Belastung und wirkt sich somit nach dem Fick'schen Gesetz negativ auf die  $peakVO_2$  aus (214, 215).  $E/e'$  ist somit als echokardiografisches Korrelat zu den LVFP (57, 64, 216, 217) mit der  $peakVO_2$  assoziiert.



Der Begriff LVFP umfasst verschiedene Drücke, darunter der LVEDP und der PCWP. Bemerkenswert ist, dass  $E/e'$  am stärksten mit dem PCWP korreliert (21).

Ein erhöhter LVEDP überträgt sich vom linken Ventrikel über den linken Vorhof und die Lunge auf das rechte Herz. Dort lässt sich in der Folge ein erhöhter PCWP messen, welcher mit Störungen der rechtsventrikulären Funktion assoziiert ist. Ein erhöhter PCWP und intrapulmonaler Druck bedeutet eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast und führt zu einer eingeschränkten rechtsventrikulären Reservekapazität. Diese wiederum geht mit einem reduzierten Herzzeitvolumen einher (211). Zudem entsteht unter Belastung bei über 50% der Patient\*innen mit HfpEF und erhöhtem PCWP ein interstitielles Lungenödem (218). Die daraus resultierende, starke Dyspnoe schränkt die Belastungstoleranz weiter ein (29). Die Interpretation von  $E/e'$  geht also über die reine linksventrikuläre, diastolische Dysfunktion hinaus.

Ergänzend zu den Ergebnissen früherer Studien (205, 206), konnten in der vorliegenden Arbeit Grenzwerte für  $E/e'$  in Ruhe zur Bestimmung von  $\text{peakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$  festgelegt werden. Für  $E/e' > 13$  ergab sich eine exzellente Spezifität (91,3%) und ein guter positiv prädiktiver Wert (84,6%). Für  $E/e' < 9,65$  ergab sich ein exzellenter negativ prädiktiver Wert (92,9%) für  $\text{peakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$ .

Die ermittelten Grenzwerte stimmen nahezu mit den von der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie (engl. American Society for Echocardiography) empfohlenen Grenzwerten von  $E/e'$  zur Bestimmung normaler oder erhöhter LVFP überein (normale LVFP:  $E/e' < 8$ , erhöhte LVFP:  $E/e' > 13$ ) (219). Dies unterstützt die Vermutung, dass der Zusammenhang von  $E/e'$  und  $\text{peakVO}_2$  durch die Auswirkungen erhöhter LVFP vermittelt wird.

$\text{PeakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$  ist als Grenzwert von besonderem Interesse. Nadruz et al. Konnten zeigen, dass ein Wert in diesem Bereich bei Patient\*innen mit HfpEF negativ mit der Prognose assoziiert ist (42). Reddy et al. Beobachteten, dass eine  $\text{peakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$  hochspezifisch für HfpEF im Vergleich zu Dyspnoe anderer Genese ist (220). Damit ist die Erfassung einer  $\text{peakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$  sowohl zur Diagnosestellung bei Verdacht auf HfpEF hilfreich als auch in der Verlaufskontrolle zur Risikoeinschätzung.

Eine transthorakale Echokardiografie wird routinemäßig bei Patient\*innen mit diagnostizierter oder vermuteter HfpEF durchgeführt, sodass  $E/e'$  nahezu immer verfügbar ist.

Für  $E/e' < 9,65$  und  $> 13$  ist eine zuverlässige Aussage über das Vorliegen einer  $peakVO_2 < 14$  ml/kg/min möglich.

Die Messung von  $E/e'$  kann die Durchführung einer CPET nicht in vollem Umfang ersetzen, da die erhöhten LVFP nicht die einzigen, die Belastungstoleranz bei HfpEF limitierenden Faktoren sind. Jedoch können hierdurch wertvolle Informationen für den klinischen Alltag und für das Verständnis der Genese der Belastungsintoleranz bei HfpEF gewonnen werden.

Der erhebliche Nutzen liegt darin, dass mithilfe der hier ermittelten Grenzwerte für  $E/e'$  die Informationen zur Diagnosestellung – insbesondere bei Patient\*innen, bei denen eine Spiroergometrie nicht durchführbar ist – um eine semiquantitative Einschätzung der Belastungskapazität ergänzt werden und die Indikation zur Spiroergometrie präziser gestellt werden kann. Dadurch könnten zudem unnötige, für die Patient\*innen potenziell riskante Untersuchungen vermieden und personelle sowie finanzielle Ressourcen besser gesteuert werden.

#### 4.1.2 Echokardiografische Parameter unter Belastung

Unter Belastung steigt  $E/e'$  als Korrelat der LVFP bei Patient\*innen mit HfpEF an (64). Dies konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden (in Ruhe 10,48 [IQR 8,95; 14,06]; in der maximalen Wattstufe 13,2 [IQR 10,77; 16,92]). Wie bereits erläutert, sind erhöhte LVFP mit einer geringeren Belastungskapazität assoziiert (29, 220). Wird  $E/e'$  als echokardiografisches Korrelat zu den LVFP angenommen (57, 64, 216, 217), ist ein Zusammenhang zwischen erhöhtem  $E/e'$  unter Belastung und verminderter Belastungstoleranz zu erwarten.

$E/e'$  unter Belastungsbedingungen, gemessen in der maximalen Wattstufe der Stressechokardiografie, zeigt in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Assoziationen mit der Belastungstoleranz.

Frühere Studien konnten einen Zusammenhang von  $E/e'$  unter Belastung mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit HfpEF beobachten. Trankle et al. Beschrieben eine Korrelation von  $E/e'$  unter Belastung mit der  $peakVO_2$ , die jedoch bei der Erstellung adjustierter Modelle nicht bestehen blieb. Modelle zur Prädiktion der  $peakVO_2$  durch  $E/e'$  unter Belastung waren nicht statistisch signifikant (221). Holland et al. Beobachteten, dass

Patient\*innen mit höherem Quotienten  $E/e'$  in Ruhe auch einen höheren Quotienten unter Belastung und eine geringere Belastungstoleranz aufweisen (222). Belyavskiy et al. Berichteten, dass Patient\*innen mit einem Anstieg von  $E/e'$  unter Belastung eine geringere  $peakVO_2$  erreichten (223).

Dafür, dass in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang von  $E/e'$  unter Belastung und der  $peakVO_2$  gezeigt werden konnte, kommen mehrere Ursachen in Betracht. Eine Meta-Analyse von Sharifov et al. Stellt die Zuverlässigkeit von  $E/e'$  zur Verfolgung von Änderungen der LVFP, z.B. bei körperlicher Belastung, in Frage. Als Begründung führen die Autoren an, dass die Forschungsergebnisse zu dieser Thematik uneinheitlich seien und die Mehrheit der Studien keinen überzeugenden Zusammenhang beweisen könne (224).

Obokata et al beobachteten, dass  $E/e'$  unter Belastung träger steigt als der PCWP, wodurch die realen LVFP durch die Echokardiografie unterschätzt werden (64). Dies gilt insbesondere für Personen, die schon in Ruhe einen erhöhten PCWP aufweisen (64). Das betrifft über die Hälfte der Patient\*innen mit einer HfPEF (64).

Eine weitere Erklärung für den nicht vorhandenen Zusammenhang von  $E/e'$  unter Belastung und der Belastungstoleranz könnte mit den Nachteilen der Stressechokardiografie zusammenhängen. Diese Untersuchungsmethode erfordert eine hohe Expertise des Untersuchenden (21). Mit steigender Belastungsstufe in der Stressechokardiografie sinkt die Durchführbarkeit sowie Aufnahmequalität (64). Auch bei standardisierten Untersuchungsprotokollen besteht eine nicht zu vernachlässigende Variabilität zwischen den Messergebnissen der Untersuchenden (225-227). Dies erschwert die Darstellung statistisch signifikanter Zusammenhänge, insbesondere bei der hier untersuchten Stichprobengröße.

## 4.2 Biomarker und Belastungstoleranz bei HfpEF

### 4.2.1 NT-proBNP in Ruhe

Die vorliegende Arbeit konnte eine unabhängige Assoziation von NT-proBNP in Ruhe mit der 6-MWD zeigen. Diese ist ein Parameter der funktionellen Kapazität, die die Intensitätsbereiche der Aktivitäten des täglichen Lebens reflektiert (52, 228).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit denen früherer Studien überein. In einer Subanalyse der PARALLAX Studie (Prospective Comparison of ARNI versus Comorbidity Associated Conventional Therapy on Quality of Life and Exercise Capacity) legten diejenigen Patient\*innen, deren NT-proBNP-Serumkonzentration in Ruhe im untersten Terzil lagen, die weiteste 6-MWD zurück (202). Es ist weiterhin bekannt, dass bereits bei Personen mit einem Risiko zur Entwicklung einer HfpEF eine inverse Assoziation zwischen NT-proBNP-Serumkonzentration und der 6-MWD besteht (229).

Es ließen sich keine sinnvollen Grenzwerte zur semiquantitativen Bestimmung der 6-MWD mittels NT-proBNP in der vorliegenden Arbeit bestimmen. Hinzu kommt, dass es keinen einheitlichen Grenzwert für eine eingeschränkte Gehstrecke bei Patient\*innen mit HfpEF gibt, der einen erheblichen Informationsgewinn liefert, wie beispielsweise eine eindeutige Assoziation mit einem schlechteren Outcome.

Jedoch unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse die Bedeutung der neurohormonalen Aktivierung für die funktionelle Kapazität bei Patient\*innen mit HfpEF. NT-proBNP interagiert mit anderen Teilen des neurohormonalen Systems, darunter dem SNS und dem RAAS (33, 80, 92, 93, 95, 104-106). Folglich kann NT-proBNP als Indikator der neurohormonalen Aktivierung interpretiert werden.

Durch die Stimulation des SNS und des RAAS werden unter anderem strukturelle und funktionelle Veränderungen des Myokards durch Apoptose, Hypertrophie und Fibrose verursacht, eine Volumenretention und Vasokonstriktion initiiert, ein proinflammatorischer Zustand bewirkt und eine endotheliale Dysfunktion verursacht (230). Zudem bewirkt die Stimulation von SNS und RAAS eine Insulinresistenz, wodurch der myokardiale Stoffwechsel und die Bereitstellung von Adenosintriphosphat beeinträchtigt wird (231). Die dauerhafte

neurohormonale Aktivierung ist somit zentral für die Pathophysiologie und den Progress der Herzinsuffizienz (31, 232).

Die funktionelle Kapazität hängt wesentlich mit der Lebensqualität und der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens zusammen (233, 234). Die vorliegenden Ergebnisse, die eine enge Assoziation von NT-proBNP in Ruhe und der funktionellen Kapazität aufzeigen, bestärken die Sinnhaftigkeit der Verwendung von NT-proBNP zur Einschätzung des Therapieerfolges und zur Verlaufskontrolle bei Patient\*innen mit HfpEF.

Die Assoziation der neurohormonalen Aktivierung mit der Belastungstoleranz unterstützt außerdem die weitere Entwicklung von Therapieansätzen, die in die regulierenden Hormonsysteme und ihre Signalwege eingreifen. Dabei s tzu bemerken, dass für HfpEF relevante Medikamentenstudien, wie PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) (68), TOPCAT (Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function) (235) oder CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) (236), die Mortalität und Hospitalisierungsrate als primären Endpunkt gewählt haben. Jedoch kann eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine bessere Belastungstoleranz unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen ebenfalls eine rechtfertigende Indikation zur medikamentösen Therapie darstellen. Eine verbesserte Belastungstoleranz ist nicht nur mit einem Anstieg der Lebensqualität durch soziale Teilhabe, Mobilität und Eigenständigkeit assoziiert, sondern ist auch Voraussetzung, um mit Patient\*innen Trainings- und Rehabilitationsprogramme durchführen zu können, die sowohl im Rahmen der HfpEF als auch anderer assoziiert Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonus und Übergewicht sinnvoll sind.

#### 4.2.2 NT-proBNP unter Belastung

Bei Patient\*innen mit HfpEF steigt die myokardiale Wandbelastung während körperlicher Belastung an (18, 29, 30, 211). Diese ist der Hauptstimulus zur Sekretion von BNP (76, 80, 82-84), sodass ein belastungsinduzierter BNP bzw. NT-proBNP-Anstieg erwartet werden kann.

Diese Vermutung konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls gezeigt werden (medianer belastungsinduzierter Anstieg von NT-proBNP = +35,5 ng/l).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist auffallend, dass keine einheitliche Dynamik von NT-proBNP unter Belastung vorlag. Bei einem Drittel der Patient\*innen lag kein Anstieg bzw. ein Abfall der NT-proBNP-Serumkonzentration vor.

Ähnliche Beobachtungen konnten bereits für Patient\*innen mit HfrEF gemacht werden (72, 237, 238). Soweit bekannt, ist die vorliegende Arbeit die erste, die dies auch für Patient\*innen mit HfpEF zeigt. Die Ursachen für diese Beobachtung sind nicht bekannt. Weitere Forschung in diesem Bereich könnte Aufschluss über den Einfluss und die Bedeutung der natriuretischen Peptide in Bezug auf die Belastungstoleranz bei HfpEF liefern und sollte deshalb in zukünftigen Forschungsprojekten untersucht werden.

Zudem konnte eine von Alter, BMI und E/e' unter Belastung unabhängige, positive Assoziation der belastungsinduzierten Veränderung von NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) und der Belastungstoleranz beobachtet werden (6-MWD  $p=0,018$ ). Die konnte, soweit bekannt, zum ersten Mal für Patient\*innen mit HfpEF gezeigt werden.

Für Patient\*innen mit HfrEF wurden die Assoziation von  $\Delta$ NT-proBNP mit der Belastungstoleranz bereits in einigen Arbeiten untersucht, bei denen sich unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Maeder et al. Beschrieben eine geringere Belastungstoleranz bei größerem NT-proBNP-Anstieg (150). Pascual-Figal et al. Dagegen zeigten einen positiven Zusammenhang von BNP-Anstieg und Belastungstoleranz (72).

Auch Gesunde weisen einen Anstieg der natriuretischen Peptide nach einer Belastung auf (140-144), was darauf hinweist, dass die Sekretion eine physiologische Antwort auf einen Belastungsreiz ist.

Die natriuretischen Peptide vermitteln kardial und hämodynamisch vorteilhafte Effekte (92, 93). Bei chronischer Herzinsuffizienz ist das Hormonsystems jedoch oft derangiert; es besteht eine dauerhafte Überaktivierung und die Effektivität ist reduziert (109). Beachtenswert ist außerdem, dass der hauptsächliche Sekretionsreiz für BNP und damit NT-proBNP die erhöhte myokardiale Wandbelastung ist (76, 80, 82-84). Das bedeutet, dass eine Steigerung der

Sekretion eine gewisse myokardiale Compliance des bei Patient\*innen mit HfpEF versteiften Ventrikels voraussetzt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sprechen im Kontext der Studienlage dafür, dass ein belastungsinduzierter Anstieg von NT-proBNP bei Patient\*innen mit HfpEF einem physiologischen Sekretionsverhalten und somit einem intakten Hormonsystem entspricht, das zu einer besseren Belastungstoleranz führt. Die Ergebnisse lassen jedoch keine Rückschlüsse auf die Ursachen dieser Beobachtung zu. Zukünftige Forschungsprojekte könnten hier ansetzen, um die Dynamik von BNP bzw. NT-proBNP und deren Auswirkungen zu untersuchen, um ein differenziertes Verständnis von der Rolle der natriuretischen Peptide bei HfpEF in Ruhe sowie unter körperlicher Belastung zu erlangen.

#### 4.2.3 Weitere Biomarker

Die Rolle der Biomarker MR-proADM, Copeptin und Endothelin-1 bei HfpEF ist noch nicht final geklärt und somit Gegenstand aktueller Forschung. Diese sind entweder Spaltprodukte von Hormonen oder selbst bioaktive Peptide (151, 174, 191, 192), die vorwiegend endothelial sezerniert werden (154-156, 175-177) und Effekte der Blutdruck- und Volumenregulation vermitteln (153, 160-162, 167-170, 174, 175, 178-182, 184, 185, 193).

Frühere Studien beobachteten Zusammenhänge zwischen diesen Biomarkern und der Belastungstoleranz. So zeigten Stahrenberg et al., dass bei Vorliegen von Risikofaktoren für HfpEF, Patient\*innen mit einer geringeren Belastungstoleranz höhere Serumkonzentrationen von MR-proADM, Copeptin und C-terminalen Pro-Endothelin-1 aufwiesen (229). Eine Studie von Kolditz et al. Beobachtete außerdem Korrelationen dieser Biomarker mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit pulmonalarterieller Hypertonie (239). Obokata et al. Beobachteten bei invasiv diagnostizierter HfpEF Korrelationen von MR-proADM und C-terminalem Pro-Endothelin-1 mit dem PCWP und dem pulmonalarteriellen Druck. Dies ging mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion, einem reduzierten Herzzeitvolumen und einer geringeren Belastungstoleranz einher (240).

In der vorliegenden Arbeit konnten übereinstimmend mit den genannten früheren Forschungsergebnissen signifikante Korrelationen von Copeptin und Endothelin-1 mit der Belastungstoleranz festgestellt werden. MR-proADM zeigte keine signifikanten Assoziationen.

Ein Erklärungsansatz für diese Beobachtung besteht in der vasoaktiven Funktion der Biomarker bzw. der zugehörigen Peptide. Patient\*innen mit HfpEF weisen häufig eine endotheliale Dysfunktion sowie eine eingeschränkte Fähigkeit zur Vasodilatation auf. Die daraus resultierende gesteigerte Nachlast behindert die Erhöhung der kardialen Auswurfleistung unter Belastung und geht so mit einer verminderten Belastungstoleranz einher (24, 27, 241, 242).

Zugrundeliegende Mechanismen des Einflusses dieser Biomarker auf die Belastungstoleranz und ihrer Interaktionen innerhalb des neurohormonalen Systems sind noch nicht gänzlich bekannt. Die extrakardial synthetisierten Biomarker MR-proADM, Copeptin und Endothelin-1 sollten deshalb in zukünftigen Forschungsprojekten hinsichtlich der Pathogenese und Symptomatik der HfpEF weiter untersucht werden.

#### **4.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Es ist bekannt, dass bei Patient\*innen mit HfpEF geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen. Entsprechend wurde hierauf in der vorliegenden Arbeit ein weiterer Fokus gelegt und ergänzend eine geschlechterspezifische Betrachtung der Daten durchgeführt.

Patient\*innen mit HfpEF sind öfter weiblich (34-38). Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, in welcher der Anteil der Frauen unter den eingeschlossenen Patient\*innen bei 57,1% (n =24) lag.

Verglichen mit Männern sind bei Frauen bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und einer HfpEF vergesellschaftet (243-245). In der vorliegenden Untersuchung unterscheidet sich der kardiovaskuläre Risikofaktor des Rauchverhaltens signifikant zwischen Männern und Frauen. 70,8% der untersuchten Frauen haben nie geraucht, während nur 27,7% der untersuchten Männer angaben, nie Nikotin konsumiert zu haben (p = 0,021). Damit können die Ergebnisse früherer Studien hinsichtlich des Rauchverhaltens bestätigt werden (246-249).

Die Ursachen des erhöhten Risikos für Frauen sind noch nicht bekannt. Bisherige Studienergebnisse legen nahe, dass die weiblichen Sexualhormone eine wichtige Rolle bei der Pathogenese spielen. Sie wirken auf Hormonsysteme und zelluläre Vorgänge, die mit der



Entstehung und dem Fortschreiten der Herzinsuffizienz assoziiert sind (250-253). Zudem haben Frauen eine Prädisposition für proinflammatorische Prozesse (254). Diese nehmen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der HfpEF ein (19).

In morphologischen und funktionellen Parametern in der Echokardiografie bestehen signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Frühere Studien beschrieben eine höhere LVEF, einen größeren LAVI, einen höheren Quotienten  $E/e'$  bei vermindertem  $e'$  bei Frauen (247, 248). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Frauen wiesen einen signifikant höheren Quotienten  $E/e'$  in Ruhe auf (11,8 vs. 9,0). Zudem bestand tendenziell eine höhere LVEF (56,5 vs. 55%) und ein höherer Quotienten  $E/e'$  (13,6 vs. 11,6) bei geringerem  $e'$  (0,08 vs. 0,10 m/s) unter Belastungsbedingungen auf. Dabei lag der p-Wert jedoch über dem festgelegten Signifikanzniveau ( $p = 0,099$ ;  $p = 0,113$ ;  $p = 0,063$ ).

In der vorliegenden Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede in den Serumkonzentrationen der Biomarker NT-proBNP, MR-proADM, Copeptin und Endothelin-1 zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Frühere Studien zeigten keine einheitlichen Ergebnisse zu dieser Thematik. Einige Forschende konnten bei kardiovaskulär erkrankten Frauen eine niedrigere NT-proBNP-Serumkonzentration dokumentieren (248, 255), während andere keinen signifikanten Unterschied feststellten (247, 249, 256, 257).

Bekannt ist, dass die NT-proBNP-Serumkonzentration bei Übergewicht niedriger ist (122-125) und Frauen einen höheren Körperfettanteil aufweisen (258). Auch weisen einige Studien darauf hin, dass Sexualhormone Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide haben (259-261). Frauen weisen außerdem bei erhaltener globaler systolischer Funktion mehr regionale systolische Einschränkungen auf (262), welche mit einer stärkeren Sekretion natriuretischer Peptide einhergehen (82). Es liegen also mehrere Faktoren vor, die die Serumkonzentration von NT-proBNP bei Frauen beeinflussen können. Jedoch ist dies und eventuelle Konsequenzen (beispielsweise in der Festlegung von Grenzwerten) nicht ausreichend untersucht. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um die Ursachen zu verstehen und Einflüsse wie Alter, Sexualhormonstatus und Menopause sowie Schweregrad der Herzinsuffizienz differenziert zu beurteilen.

Die Belastungstoleranz ist bei Frauen geringer als bei Männern (263, 264). Dies konnte auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Frauen schnitten in allen Testvariablen der Belastungstoleranz signifikant schlechter ab als Männer. Entsprechend konnten die Patientinnen der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Patienten öfter der NYHA Klasse II vs. III zugeordnet werden ( $p = 0,016$ ).

Bei der erneuten, geschlechterspezifischen Betrachtung der multivariaten Regressionsmodelle der vorliegenden Arbeit konnten eindruckliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet werden. Bei Männern war E/e' in Ruhe ein signifikanter, von BMI und Alter unabhängiger Prädiktor der Belastungstoleranz. Bei Frauen stellte sich sowohl NT-proBNP in Ruhe als auch  $\Delta$ NT-proBNP als signifikanter, von BMI und Alter unabhängiger Prädiktor der Belastungstoleranz heraus. Dabei besteht für NT-proBNP in Ruhe ein negativer und für  $\Delta$ NT-proBNP ein positiver Zusammenhang mit der Belastungstoleranz.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die neurohormonale Aktivierung bei Frauen von besonderer Bedeutung ist. Auch die PARAGON-HF-Studie zeigte Hinweise für diese Vermutung. Mit dem Kombinationspräparat Sacubitril/Valsartan, das die neurohormonale Aktivierung beeinflusst, indem es in die Abbauprozesse der natriuretischen Peptide eingreift und die Effekte des RAAS hemmt, konnten bei Frauen gegenüber Männern mit Hfpef stärkere mortalitätsreduzierende Effekte beobachtet werden (255).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, auch wenn es Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathophysiologie der Hfpef gibt, welche vermutlich sexualhormonbedingt sind (250-253, 261), die Zusammenhänge nicht gänzlich geklärt sind. Ein zentrales Problem in der Therapie der Hfpef stellt die Heterogenität des Patientenkollektivs dar. Zukünftige Forschungsprojekte sollten die geschlechtsspezifischen Mechanismen bei Patient\*innen mit Hfpef differenziert untersuchen, mit dem Ziel die Pathophysiologie besser zu verstehen und mit dem hinzugewonnenen Wissen präzisere und individuellere Therapiemöglichkeiten der Hfpef zu entwickeln.

### 4.3 Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Studie besteht in der begrenzten Kohortengröße von 42 Patient\*innen. Diese ist auf das Design als unizentrische Studie bei gleichzeitig hohem Zeitaufwand bedingt durch die Durchführung umfangreicher Untersuchungen zurückzuführen. Dadurch konnte allerdings eine umfassende Phänotypisierung der Patient\*innen sowohl unter Ruhe- als auch unter Belastungsbedingungen erreicht werden. Zudem wurde die Belastungstoleranz anhand mehrerer Testvariablen verschiedener Belastungsintensität und -modalität erfasst (peakVO<sub>2</sub>, 6-MWD, maximale Wattstufe bei der CPET, maximale Wattstufe bei der SE).

Weitere Limitationen ergeben sich aus den Schwächen der verwendeten Untersuchungsmethoden. Um potenzielle Fehlerquellen zu minimieren, wurden stets standardisierte Protokolle verwendet, beispielsweise bei der Echokardiografie in Ruhe und unter Belastung, der CPET und dem 6-MWT. Außerdem erfolgte eine zeitnahe Verarbeitung der Blutproben, um Fehler in der Präanalytik zu vermeiden.

Die gewählten Einschlusskriterien führen zu einer gewissen Selektionsbias, da sie alle Patient\*innen ausschließt, die nur unter Belastungsbedingungen und invasiv die Diagnose HfpeEF eindeutig hätten erhalten können. Eine Selektion der untersuchten Patient\*innen ergibt sich außerdem durch den Ausschluss aus dieser Analyse im Falle einer nicht zuverlässig beurteilbaren Stressechokardiografie. Durch den hohen Zeitaufwand und die Durchführung von mehreren Belastungsuntersuchungen kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass sich überdurchschnittlich belastungsfähige und mobile Patient\*innen zu einer Teilnahme an der Studie entschlossen haben.

## 4.4 Schlussfolgerung

$E/e'$  und NT-proBNP sind mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit HfpEF assoziiert. Dabei zeigte sich in der multivariaten Regressionsanalyse für  $E/e'$  in Ruhe ein inverser Zusammenhang mit der Belastungstoleranz, nicht jedoch für  $E/e'$  unter Belastungsbedingungen. Die neurohormonale Aktivierung in Ruhe ist invers, die kurzfristige, belastungsinduzierte Zunahme von NT-proBNP ist positiv mit der Belastungstoleranz assoziiert. Die Ergebnisse verdeutlichen den Zusammenhang von diastolischer Dysfunktion sowie neurohormonaler Aktivierung mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit HfpEF. Der Grenzwert  $E/e' < 9,65$  bzw.  $> 13$  kann bei Patient\*innen mit HfpEF den Ausschluss bzw. die Feststellung einer  $peakVO_2 < 14$  ml/kg/min unterstützen. Nach Validierung der Ergebnisse durch eine größere Kohorte könnte die Bestimmung von  $E/e'$  bei Patient\*innen, bei denen die Durchführung einer Belastungsuntersuchung nicht möglich ist, als Alternative zur Belastungsuntersuchung dienen, um die Belastungstoleranz einzuschätzen. Geschlechtsspezifische Differenzen weisen darauf hin, dass bei Männern und Frauen unterschiedliche Mechanismen der eingeschränkten Belastungstoleranz vorliegen. Ein differenziertes Wissen über geschlechtsspezifische Prozesse kann zudem helfen, die Pathophysiologie der HfpEF besser zu verstehen und zielgerichtete Therapien zu entwickeln.

## Literaturverzeichnis

1. Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
2. Herold G. *Innere Medizin 2021: De Gruyter; 2021.*
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, VanWagner LB, Virani SS, Voecks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153-e639.
4. McAloon CJ, Boylan LM, Hamborg T, Stallard N, Osman F, Lim PB, Hayat SA. The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. *Int J Cardiol.* 2016;224:256-64.
5. Bundes Gd. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD-10 (ICD 50: Herzinsuffizienz) [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) [13.07.2022]. Available from: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=54674637&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=63&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=#SOURCES](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=54674637&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=63&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#SOURCES),
6. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
7. Herzstiftung D. *Deutscher Herzbericht 2020.* Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V.; Juni 2021.
8. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D, Framingham Heart S. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-72.
9. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
10. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.
11. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):404-15.
12. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11.
13. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, Aragam J, Benjamin EJ, Larson MG. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):1-11.

14. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):996-1004.
15. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J.* 2014;35(1):25-32.
16. (Destatis) SB. Bevölkerung im Wandel. Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden 2019.
17. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3.2019 13.07.2022.
18. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CS, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2011;97(12):964-9.
19. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71.
20. Phan TT, Abozguia K, Shivu GN, Ahmed I, Leyva F, Patel K, Frenneaux M. Increased atrial contribution to left ventricular filling compensates for impaired early filling during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2009;15(10):890-7.
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3<sup>rd</sup>, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
22. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-15.
23. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3(5):588-95.
24. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):845-54.
25. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, Garten R, Rodriguez-Miguel P, Guazzi M, Lavie CJ, Abbate A. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2209-25.
26. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, 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). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317.
27. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006;114(20):2138-47.

28. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimizadeh M, Jimenez D, Weaver R, Ahmed I, Frenneaux M. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):29-34.
29. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2810-21.
30. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, Borlaug BA. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):776-85.
31. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):365-71.
32. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317-25.
33. Walther T, Klostermann K, Heringer-Walther S, Schultheiss HP, Tschöpe C, Stepan H. Fibrosis rather than blood pressure determines cardiac BNP expression in mice. *Regul Pept.* 2003;116(1-3):95-100.
34. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1214-20.
35. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, Investigators O-H, Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-77.
36. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-9.
37. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296(18):2209-16.
38. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):998-1005.
39. Ton VK, Lewis GD. Does Chronotropic Incompetence in HFpEF Cause or Result From Exercise Intolerance? *Circ Heart Fail.* 2020;13(3):e006872.
40. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA.* 2002;288(17):2144-50.
41. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2019;24(4):535-47.
42. Nadruz W, Jr., West E, Sengelov M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, Claggett B, Skali H, Shah AM. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11).
43. Orimoloye OA, Kambhampati S, Hicks AJ, 3<sup>rd</sup>, Al Rifai M, Silverman MG, Whelton S, Qureshi W, Ehrman JK, Keteyian SJ, Brawner CA, Dardari Z, Al-Mallah MH, Blaha MJ. Higher cardiorespiratory fitness predicts long-term survival in patients with heart failure and

preserved ejection fraction: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Arch Med Sci*. 2019;15(2):350-8.

44. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.
45. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, Kitzman D, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Forman D, West E, Guazzi M. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):113-20.
46. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, Scrutinio D. Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):99-105.
47. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guilloffe M, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270(14):1702-7.
48. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ, American Heart Association Committee on exercise r, prevention. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25.
49. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, Collins E, Fletcher G, American Heart Association Committee on Exercise R, Prevention of the Council on Clinical C, American Heart Association Council on Cardiovascular N. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-43.
50. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wisloff U, American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on L, Cardiometabolic H, Council on Clinical C, Council on E, Prevention, Council on C, Stroke N, Council on Functional G, Translational B, Stroke C. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e99.
51. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J, European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, American Heart A. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74.
52. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
53. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2005;26(8):778-93.
54. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):87-92.



55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
56. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, Desai AS, Heitner JF, Li G, Fang J, Rouleau J, Zile MR, Markov V, Ryabov V, Reis G, Assmann SF, McKinlay SM, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):740-51.
57. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschope C. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116(6):637-47.
58. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98-108.
59. Andreas Hagendorff SS. Basiswissen Echokardiografie: „Ars echocardiographica“ - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose. München: Elsevier; 2021.
60. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*. 2003;89 Suppl 3:iii18-23.
61. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E, Edvardsen T, Smiseth OA. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*. 2009;119(19):2578-86.
62. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):278-85.
63. Michael Schünke ES, Udo Schumacher, Markus Voll, Karl Wesker. Prometheus LernAtlas der Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
64. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825-38.
65. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40.
66. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Pina IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M, Investigators EM-PT. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.

67. Novartis. Novartis Entresto® granted expanded indication in chronic heart failure by FDA: Novartis Media Releases; Februar 2021 [Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-entresto-granted-expanded-indication-chronic-heart-failure-fda>].
68. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
69. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;159(3):1427-34.
70. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339(5):321-8.
71. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92(6):1558-64.
72. Pascual-Figal DA, Penafiel P, de la Morena G, Redondo B, Nicolas F, Casas T, Valdes M. Relation of B-type natriuretic peptide levels before and after exercise and functional capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1279-83.
73. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension*. 2000;36(3):355-9.
74. Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, Beringer T. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides*. 1998;32(4):319-25.
75. Aburaya M, Minamino N, Kangawa K, Tanaka K, Matsuo H. Distribution and molecular forms of brain natriuretic peptide in porcine heart and blood. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;165(2):872-9.
76. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90(1):195-203.
77. Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Saito Y, Shirakami G, Arai H, Jougasaki M, Imura H. Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69(10):1500-6.
78. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Suga S, Jougasaki M, Imura H. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res*. 1991;69(2):491-500.
79. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1402-12.
80. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, Fuchtbauer EM, Dohrmann U, Beyersdorf F, Radicke D, Holubarsch CJ. Gene expression of brain natriuretic

peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation*. 2000;102(25):3074-9.

81. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem*. 1997;272(33):20545-54.

82. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):742-8.

83. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1998;135(5 Pt 1):825-32.

84. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993;87(2):464-9.

85. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail*. 2000;6(2):92-6.

86. Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology*. 1993;133(3):1470-3.

87. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev*. 2003;24(3):341-56.

88. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):261-8.

89. Chang MS, Lowe DG, Lewis M, Hellmiss R, Chen E, Goeddel DV. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases. *Nature*. 1989;341(6237):68-72.

90. Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin HM, Goeddel DV, Schulz S. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature*. 1989;338(6210):78-83.

91. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006;27(1):47-72.

92. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Imura H. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1991;84(4):1581-8.

93. Yasue H, Yoshimura M. Natriuretic peptides in the treatment of heart failure. *J Card Fail*. 1996;2(4 Suppl):S277-85.

94. La Villa G, Fronzaroli C, Lazzeri C, Porciani C, Bandinelli R, Vena S, Messeri G, Franchi F. Cardiovascular and renal effects of low dose brain natriuretic peptide infusion in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(5):1166-71.

95. McGregor A, Richards M, Espiner E, Yandle T, Ikram H. Brain natriuretic peptide administered to man: actions and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1103-7.

96. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):91-6.

97. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol*. 1998;274(1):F63-72.

98. van der Zander K, Houben AJ, Kroon AA, de Leeuw PW. Effects of brain natriuretic peptide on forearm vasculature: comparison with atrial natriuretic peptide. *Cardiovasc Res.* 1999;44(3):595-600.
99. Schirger JA, Grantham JA, Kullo IJ, Jougasaki M, Wennberg PW, Chen HH, Lisy O, Miller V, Simari RD, Burnett JC, Jr. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neutral endopeptidase inhibition. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):796-801.
100. van der Zander K, Houben AJ, Kroon AA, De Mey JG, Smits PA, de Leeuw PW. Nitric oxide and potassium channels are involved in brain natriuretic peptide induced vasodilatation in man. *J Hypertens.* 2002;20(3):493-9.
101. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 1995;25(2):227-34.
102. Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C, Coutie W, MacDonald TM. Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clin Sci (Lond).* 1995;88(2):159-64.
103. Lainchbury JG, Burnett JC, Jr., Meyer D, Redfield MM. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(1):H33-40.
104. van den Meiracker AH, Lameris TW, van de Ven LL, Boomsma F. Increased plasma concentration of natriuretic peptides by selective beta1-blocker bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(4):462-8.
105. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP, Hanna RD, Backes RJ, Mookadam F, Heublein D, Bailey KR, Burnett JC. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2005;149(3):541-7.
106. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1221-7.
107. Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol.* 1997;273(6):H2678-86.
108. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(1):H17-29.
109. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):167-76.
110. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, Casacuberta JM, Munoz MA, Mena A, Bruguera-Cortada J. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(7):613-9.
111. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):379-85.
112. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):537-41.

113. Ando T, Ogawa K, Yamaki K, Hara M, Takagi K. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest*. 1996;110(2):462-8.
114. Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):764-70.
115. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax*. 2009;64(10):869-75.
116. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC, Jr., Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*. 2005;111(18):2391-7.
117. Takemura G, Fujiwara H, Takatsu Y, Fujiwara T, Nakao K. Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in patients with myocarditis. *Int J Cardiol*. 1995;52(3):213-22.
118. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H, Sasayama S. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1993;88(2):372-80.
119. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, Itoh H, Saito Y, Koshiji M, Ando F, Fujiwara T, Nakao K, Fujiwara H. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):754-65.
120. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39.
121. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52(10):1511-7.
122. Meijers WC, Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides. *Neth Heart J*. 2016;24(4):287-95.
123. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Jorgensen T, Hildebrandt P. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2005;46(4):660-6.
124. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1590-5.
125. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, Steg PG, Omland T, Knudsen CW, Sandberg KR, McCullough PA, Breathing Not Properly Multinational Study I. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2247-52.
126. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):611-7.
127. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and

- interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1587-93.
128. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350(7):655-63.
129. Maisel A, Barnard D, Jaski B, Frivold G, Marais J, Azer M, Miyamoto MI, Lombardo D, Kelsay D, Borden K, Iqbal N, Taub PR, Kupfer K, Clopton P, Greenberg B. Primary results of the HABIT Trial (heart failure assessment with BNP in the home). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1726-35.
130. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J, Investigators T-A. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1956-64.
131. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Miric M, Moiseyev VS, Kobalava Z, Nitsche K, Forssmann WG, Luss H, Meyer M. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2823-32.
132. Mitrovic V, Luss H, Nitsche K, Forssmann K, Maronde E, Fricke K, Forssmann WG, Meyer M. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J*. 2005;150(6):1239.
133. Dietmar Elsner MD FMM, Andreas Müntze MD, Eckhardt P. Kromer MD, Wolf-Georg Forssmann MD, Günter A.J. Riegger MD. Efficacy of prolonged infusion of urodilatin [ANP-(95-126)] in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal*. 1995;129(4):766-33.
134. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF, Jr., Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalan R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Mendez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43.
135. Campbell DJ, Anastasopoulos F, Duncan AM, James GM, Kladis A, Briscoe TA. Effects of neutral endopeptidase inhibition and combined angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase inhibition on angiotensin and bradykinin peptides in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287(2):567-77.
136. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, Frampton C. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens*. 1993;11(4):407-16.
137. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90.
138. Siegel AJ, Lewandrowski EL, Chun KY, Sholar MB, Fischman AJ, Lewandrowski KB. Changes in cardiac markers including B-natriuretic peptide in runners after the Boston marathon. *Am J Cardiol*. 2001;88(8):920-3.

139. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, Omiya K, Murayama M. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J.* 2001;141(5):751-8.
140. Legaz-Arrese A, George K, Carranza-Garcia LE, Munguia-Izquierdo D, Moros-Garcia T, Serrano-Ostariz E. The impact of exercise intensity on the release of cardiac biomarkers in marathon runners. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(12):2961-7.
141. Serrano-Ostariz E, Legaz-Arrese A, Terreros-Blanco JL, Lopez-Ramon M, Cremades-Arroyos D, Carranza-Garcia LE, Izquierdo-Alvarez S, Bocos-Terraz P. Cardiac biomarkers and exercise duration and intensity during a cycle-touring event. *Clin J Sport Med.* 2009;19(4):293-9.
142. Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(10):1819-27.
143. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J.* 2005;150(6):1128-34.
144. Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Eibl G, Hoertnagl H. Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am J Cardiol.* 2005;96(5):732-5.
145. Serrano-Ostariz E, Terreros-Blanco JL, Legaz-Arrese A, George K, Shave R, Bocos-Terraz P, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero JL, Echavarri JM, Quilez J, Aragonés MT, Carranza-Garcia LE. The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. *Scand J Med Sci Sports.* 2011;21(2):244-9.
146. Koc M, Bozkurt A, Acarturk E, Sahin DY, Unal I. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide increase with exercise for predicting cardiovascular mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101(8):1157-62.
147. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, Garcia A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Ziegler M, Maisel AS. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J.* 2002;143(3):406-11.
148. Benda NMM, Eijvogels TMH, Van Dijk APJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Changes in BNP and cardiac troponin I after high-intensity interval and endurance exercise in heart failure patients and healthy controls. *Int J Cardiol.* 2015;184:426-7.
149. Moller JE, Bergeron S, Jaffe A, Pellikka PA. Influence of left ventricular filling pattern on exercise-induced changes of natriuretic peptides in patients with suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2008;124(2):204-10.
150. Maeder MT, Staub D, Surnier Y, Reichlin T, Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Schaub N, Conen D, Mueller C. Determinants of absolute and relative exercise-induced changes in B-type natriuretic peptides. *Int J Cardiol.* 2011;147(3):409-15.
151. Schonauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin - new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci.* 2017;23(7-8):472-85.
152. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;51(10):1823-9.
153. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553-60.

154. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(1):719-26.
155. Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Eto T, Matsuo H. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;201(3):1160-6.
156. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept.* 2003;112(1-3):61-9.
157. Romppanen H, Marttila M, Magga J, Vuolteenaho O, Kinnunen P, Szokodi I, Ruskoaho H. Adrenomedullin gene expression in the rat heart is stimulated by acute pressure overload: blunted effect in experimental hypertension. *Endocrinology.* 1997;138(6):2636-9.
158. Owji AA, Smith DM, Coppock HA, Morgan DG, Bhogal R, Ghatei MA, Bloom SR. An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology.* 1995;136(5):2127-34.
159. Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanabe Y, Watanabe TX, Nakajima K, Sakakibara S, Marumo F. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1994;340(3):226-30.
160. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest.* 1994;94(5):2158-61.
161. Cockcroft JR, Noon JP, Gardner-Medwin J, Bennett T. Haemodynamic effects of adrenomedullin in human resistance and capacitance vessels. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44(1):57-60.
162. Ishiyama Y, Kitamura K, Ichiki Y, Nakamura S, Kida O, Kangawa K, Eto T. Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *Eur J Pharmacol.* 1993;241(2-3):271-3.
163. Feng CJ, Kang B, Kaye AD, Kadowitz PJ, Nossaman BD. L-NAME modulates responses to adrenomedullin in the hindquarters vascular bed of the rat. *Life Sci.* 1994;55(22):PL433-8.
164. Tanaka M, Koyama T, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Liu T, Xian X, Imai A, Zhai L, Hirabayashi K, Owa S, Yamauchi A, Igarashi K, Taniguchi S, Shindo T. The endothelial adrenomedullin-RAMP2 system regulates vascular integrity and suppresses tumour metastasis. *Cardiovasc Res.* 2016;111(4):398-409.
165. Koyama T, Ochoa-Callejero L, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Iinuma N, Arai T, Yoshizawa T, Iesato Y, Lei Y, Uetake R, Okimura A, Yamauchi A, Tanaka M, Igarashi K, Toriyama Y, Kawate H, Adams RH, Kawakami H, Mochizuki N, Martinez A, Shindo T. Vascular endothelial adrenomedullin-RAMP2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis. *Circulation.* 2013;127(7):842-53.
166. Ochoa-Callejero L, Pozo-Rodrigalvarez A, Martinez-Murillo R, Martinez A. Lack of adrenomedullin in mouse endothelial cells results in defective angiogenesis, enhanced vascular permeability, less metastasis, and more brain damage. *Sci Rep.* 2016;6:33495.
167. Jougasaki M, Wie CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr. Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):F657-63.
168. Andreis PG, Mazzocchi G, Rebuffat P, Nussdorfer GG. Effects of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide on rat zona glomerulosa cells. *Life Sci.* 1997;60(19):1693-7.



169. Andreis PG, Tortorella C, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Proadrenomedullin N-terminal 20 peptide inhibits aldosterone secretion of human adrenocortical and Conn's adenoma cells: comparison with adrenomedullin effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):253-7.
170. Charles CJ, Nicholls MG, Rademaker MT, Richards AM. Comparative actions of adrenomedullin and nitroprusside: interactions with ANG II and norepinephrine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(6):R1887-94.
171. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Matsuo H. Effects of vasoactive substances and cAMP related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1995;369(2-3):311-4.
172. Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, Hartmann O, Mueller C, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Filippatos GS, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Morgenthaler N, Anker SD, Maisel AS. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med.* 2011;18(9):947-58.
173. Alehagen U, Dahlstrom U, Rehfeld JF, Goetze JP. Pro-A-type natriuretic peptide, proadrenomedullin, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide used in a multimarker strategy in primary health care in risk assessment of patients with symptoms of heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(1):31-9.
174. Hoffman A, Abassi ZA, Brodsky S, Ramadan R, Winaver J. Mechanisms of big endothelin-1-induced diuresis and natriuresis : role of ET(B) receptors. *Hypertension.* 2000;35(3):732-9.
175. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, Pollock DM, Webb DJ, Maguire JJ. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):357-418.
176. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Yazaki Y. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(2):859-64.
177. Hocher B, Schwarz A, Fagan KA, Thone-Reineke C, El-Hag K, Kusserow H, Elitok S, Bauer C, Neumayer HH, Rodman DM, Theuring F. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;23(1):19-26.
178. Miller WL, Redfield MM, Burnett JC, Jr. Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest.* 1989;83(1):317-20.
179. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature.* 1990;348(6303):730-2.
180. de Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner TD, Vane JR. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(24):9797-800.
181. McMurdo L, Lidbury PS, Corder R, Thiemeermann C, Vane JR. Heterogeneous receptors mediate endothelin-1-induced changes in blood pressure, hematocrit, and platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 8:S185-8.
182. Tsukahara H, Ende H, Magazine HI, Bahou WF, Goligorsky MS. Molecular and functional characterization of the non-isopeptide-selective ETB receptor in endothelial cells. Receptor coupling to nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1994;269(34):21778-85.
183. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature.* 1990;348(6303):732-5.
184. Warner TD, Allcock GH, Corder R, Vane JR. Use of the endothelin antagonists BQ-123 and PD 142893 to reveal three endothelin receptors mediating smooth muscle contraction and the release of EDRF. *Br J Pharmacol.* 1993;110(2):777-82.

185. Warner TD, Battistini B, Allcock GH, Vane JR. Endothelin ETA and ETB receptors mediate vasoconstriction and prostanoid release in the isolated kidney of the rat. *Eur J Pharmacol.* 1993;250(3):447-53.
186. Abukar Y, May CN, Ramchandra R. Role of endothelin-1 in mediating changes in cardiac sympathetic nerve activity in heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(1):R94-9.
187. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation.* 1992;85(4):1374-9.
188. Milo-Cotter O, Cotter-Davison B, Lombardi C, Sun H, Bettari L, Bugatti S, Rund M, Metra M, Kaluski E, Kobrin I, Frey A, Rainisio M, McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter-Davison G. Neurohormonal activation in acute heart failure: results from VERITAS. *Cardiology.* 2011;119(2):96-105.
189. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, Escolano S, Thomas D, Komajda M. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18(2):254-8.
190. Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, Haunso S, Kastrup J. Plasma endothelin in congestive heart failure: a predictor of cardiac death? *J Card Fail.* 1996;2(2):71-6.
191. Balling L, Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomark Med.* 2014;8(6):841-54.
192. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail.* 2010;16 Suppl 1:S37-44.
193. Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res.* 2001;51(3):372-90.
194. Lisco G, Giagulli VA, Iovino M, Zupo R, Guastamacchia E, De Pergola G, Iacoviello M, Triggiani V. Endocrine system dysfunction and chronic heart failure: a clinical perspective. *Endocrine.* 2022;75(2):360-76.
195. Yoshikawa Y, Shiomi H, Kuwahara K, Sowa N, Yaku H, Yamashita Y, Tazaki J, Imai M, Kato T, Saito N, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Utility of copeptin for predicting long-term clinical outcomes in patients with heart failure. *J Cardiol.* 2019;73(5):379-85.
196. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):266-72.
197. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand IS, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):613-20.
198. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.

199. Marcus Dörr KL. Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung Standard Operating Procedure K-04 (DZHK-SOP-K-04) 6-Minuten-Gehtest (6MWT). 2014;V1.0.
200. M. Dörr SK. Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung Standard Operating Procedure K-07 (DZHK-SOP-K-07) Spiroergometrie. 2014;V1.1.
201. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA, American Heart Association Exercise CR, Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology CoNPA, Metabolism CoC, Stroke N, Council on E, Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
202. Shah SJ, Cowie MR, Wachter R, Szecsody P, Shi V, Ibram G, Hu M, Zhao Z, Gong J, Pieske B. Baseline characteristics of patients in the PARALLAX trial: insights into quality of life and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1541-51.
203. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J*. 2007;153(4):530-6.
204. Naylor M, Houstis NE, Namasivayam M, Rouvina J, Hardin C, Shah RV, Ho JE, Malhotra R, Lewis GD. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Quantification of Multiorgan System Reserve Capacity. *JACC Heart Fail*. 2020;8(8):605-17.
205. Edelmann F, Gelbrich G, Duvinage A, Stahrenberg R, Behrens A, Prettin C, Kraigher-Krainer E, Schmidt AG, Dungen HD, Kamke W, Tschope C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B. Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction--results of the Aldo-DHF trial. *Int J Cardiol*. 2013;169(6):408-17.
206. Amanai S, Harada T, Kagami K, Yoshida K, Kato T, Wada N, Obokata M. The H2FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2022;12(1):13.
207. Samuel TJ, Kitzman DW, Haykowsky MJ, Upadhya B, Brubaker P, Nelson MB, Hundley WG, Nelson MD. Left ventricular diastolic dysfunction and exercise intolerance in obese heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(4):H1535-H42.
208. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
209. Fu TC, Yang NI, Wang CH, Cherng WJ, Chou SL, Pan TL, Wang JS. Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016;95(1):15-27.
210. Nolte K, Schwarz S, Gelbrich G, Mensching S, Siegmund F, Wachter R, Hasenfuss G, Dungen HD, Herrmann-Lingen C, Halle M, Pieske B, Edelmann F. Effects of long-term endurance and resistance training on diastolic function, exercise capacity, and quality of life in asymptomatic diastolic dysfunction vs. heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):59-74.

211. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(43):3293-302.
212. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschope C. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051-60.
213. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):1065-72.
214. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):265-74.
215. Wolsk E, Kaye D, Komtebedde J, Shah SJ, Borlaug BA, Burkhoff D, Kitzman DW, Lam CSP, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Petrie MC, Hassager C, Moller JE, Gustafsson F. Central and Peripheral Determinants of Exercise Capacity in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7(4):321-32.
216. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.
217. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):780-4.
218. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, Koeppe KE, Jorgenson CC, Egbe A, Melenovsky V, Carter RE, Borlaug BA. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40(45):3721-30.
219. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
220. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):665-75.
221. Trankle C, Canada JM, Buckley L, Carbone S, Dixon D, Arena R, Van Tassel B, Abbate A. Impaired myocardial relaxation with exercise determines peak aerobic exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):351-5.
222. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Heart*. 2010;96(13):1024-8.
223. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan AK, Kropf M, Frydas A, Ovchinnikov AG, Schmidt A, Tadic M, Genger M, Lindhorst R, Bobenko A, Tschope C, Edelmann F, Pieske-Kraigher E, Pieske B. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):146-53.
224. Sharifov OF, Gupta H. What Is the Evidence That the Tissue Doppler Index E/e' Reflects Left Ventricular Filling Pressure Changes After Exercise or Pharmacological Intervention for Evaluating Diastolic Function? A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3).

225. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P, Tries HP, Gianfagna P, Fioretti P, Bax JJ, Katz MA, Erbel R, Hanrath P. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J.* 2002;23(10):821-9.
226. Fraser AG, Payne N, Madler CF, Janerot-Sjoberg B, Lind B, Grocott-Mason RM, Ionescu AA, Florescu N, Wilkeshoff U, Lancellotti P, Wutte M, Brodin LA, Investigators M. Feasibility and reproducibility of off-line tissue Doppler measurement of regional myocardial function during dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4(1):43-53.
227. Paraskevaidis IA, Tsougos E, Panou F, Dagnes N, Karatzas D, Boutati E, Varounis C, Kremastinos DT. Diastolic stress echocardiography detects coronary artery disease in patients with asymptomatic type II diabetes. *Coron Artery Dis.* 2010;21(2):104-12.
228. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1753944719870084.
229. Stahrenberg R, Duvinage A, Mende M, Gelbrich G, Auf der Heide W, Dungen HD, Binder L, Nolte K, Herrmann-Lingen C, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R, Edelmann F. Determinants of submaximal exercise capacity in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction-results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Fail.* 2015;2(2):76-84.
230. Grosman-Rimon L, Billia F, Wright E, Carasso S, Elbaz-Greener G, Kachel E, Rao V, Cherney D. Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(5):685-701.
231. Fragasso G. Deranged Cardiac Metabolism and the Pathogenesis of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2016;2(1):8-13.
232. Biegus J, Niewinski P, Josiak K, Kulej K, Ponikowska B, Nowak K, Zymlinski R, Ponikowski P. Pathophysiology of Advanced Heart Failure: What Knowledge Is Needed for Clinical Management? *Heart Fail Clin.* 2021;17(4):519-31.
233. Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskamper A, Dungen HD, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R, Herrmann-Lingen C. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J.* 2011;161(4):797-804.
234. Serra AJ, de Carvalho Pde T, Lanza F, de Amorim Flandes C, Silva SC, Suzuki FS, Bocalini DS, Andrade E, Casarin C, Silva JA, Jr. Correlation of six-minute walking performance with quality of life is domain- and gender-specific in healthy older adults. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117359.
235. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, Investigators T. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-92.
236. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Investigators C, Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81.
237. Kruger S, Graf J, Merx MW, Stickel T, Kunz D, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;95(1):49-54.

238. Peric V, Jovanovic A, Sovtic S, Stolic R, Djikic D, Otasevic P. Temporal changes in plasma brain natriuretic peptide levels during exercise stress-echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2014;55(5):428-32.
239. Kolditz M, Seyfarth HJ, Wilkens H, Ewert R, Bollmann T, Dinter C, Hertel S, Klose H, Opitz C, Grunig E, Hoffken G, Halank M. MR-proADM Predicts Exercise Capacity and Survival Superior to Other Biomarkers in PH. *Lung.* 2015;193(6):901-10.
240. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Melenovsky V, Olson TP, Jarolim P, Borlaug BA. The neurohormonal basis of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019;40(45):3707-17.
241. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP, Herrington DM, Link KM, Little WC. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):796-802.
242. Tartiere-Kesri L, Tartiere JM, Logeart D, Beauvais F, Cohen Solal A. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):455-61.
243. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):29-34.
244. O'Neal WT, Sandesara P, Hammadah M, Venkatesh S, Samman-Tahhan A, Kelli HM, Soliman EZ. Gender Differences in the Risk of Adverse Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017;119(11):1785-90.
245. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-62.
246. Duca F, Zotter-Tufaro C, Kammerlander AA, Aschauer S, Binder C, Mascherbauer J, Bonderman D. Gender-related differences in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2018;8(1):1080.
247. Sotomi Y, Hikoso S, Nakatani D, Mizuno H, Okada K, Dohi T, Kitamura T, Sunaga A, Kida H, Oeun B, Sato T, Komukai S, Tamaki S, Yano M, Hayashi T, Nakagawa A, Nakagawa Y, Yasumura Y, Yamada T, Sakata Y, Investigators PU-H. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e018574.
248. Lam CS, Carson PE, Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Komajda M, McKelvie RS, McMurray JJ, Zile MR, Massie BM, Kitzman DW. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):571-8.
249. Gori M, Lam CS, Gupta DK, Santos AB, Cheng S, Shah AM, Claggett B, Zile MR, Kraigher-Krainer E, Pieske B, Voors AA, Packer M, Bransford T, Lefkowitz M, McMurray JJ, Solomon SD, Investigators P. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):535-42.
250. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(5):H628-40.
251. Parks RJ, Ray G, Bienvenu LA, Rose RA, Howlett SE. Sex differences in SR Ca(2+) release in murine ventricular myocytes are regulated by the cAMP/PKA pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;75:162-73.
252. Kravtsov GM, Kam KW, Liu J, Wu S, Wong TM. Altered Ca(2+) handling by ryanodine receptor and Na(+)-Ca(2+) exchange in the heart from ovariectomized rats: role of protein kinase A. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(5):C1625-35.

253. Li S, Gupte AA. The Role of Estrogen in Cardiac Metabolism and Diastolic Function. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017;13(1):4-8.
254. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-38.
255. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation.* 2020;141(5):338-51.
256. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA, Investigators BNPM. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J.* 2004;147(6):1078-84.
257. Krauser DG, Chen AA, Tung R, Anwaruddin S, Baggish AL, Januzzi JL, Jr. Neither race nor gender influences the usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in dyspneic subjects: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *J Card Fail.* 2006;12(6):452-7.
258. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1043:9-27.
259. Lam CS, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, Bhasin S, McCabe EL, Miller KK, Redfield MM, Vasan RS, Coviello AD, Wang TJ. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):618-26.
260. Glisic M, Rojas LZ, Asllanaj E, Vargas KG, Kavousi M, Ikram MA, Fauser B, Laven JSE, Muka T, Franco OH. Sex steroids, sex hormone-binding globulin and levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women. *Int J Cardiol.* 2018;261:189-95.
261. Ying W, Zhao D, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, Sharma K, Shah SJ, Heckbert SR, Lima JA, deFilippi CR, Budoff MJ, Post WS, Michos ED. Sex Hormones and Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4304-14.
262. Foll D, Jung B, Schilli E, Staehle F, Geibel A, Hennig J, Bode C, Markl M. Magnetic resonance tissue phase mapping of myocardial motion: new insight in age and gender. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):54-64.
263. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973;85(4):546-62.
264. Palau P, Dominguez E, Nunez J. Sex differences on peak oxygen uptake in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6(5):921-6.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Amelie Beblo, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Assoziation zwischen Biomarkern sowie echokardiografischen Parametern der diastolischen Dysfunktion mit der Belastungstoleranz bei Patient\*innen mit HfpEF“ (engl.: Association of Biomarkers and Echocardiographic Parameters of Diastolic Dysfunction with Exercise Tolerance in Patients with HfpEF) 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 Erstbetreuer, 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



## Lebenslauf

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

## Publikationsliste

(1)

Spiroergometrie bei pulmonaler Hypertonie und Herzinsuffizienz

V. Zach, A. Beblo, A.M. Chitroceanu, F. Edelmann, A.-S. Eggers

Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 52 (2023) - März (102 - 110)

DOI: 10.5414/ATX02685

(2)

Nitric oxide metabolites: associations with cardiovascular biomarkers and clinical parameters in patients with HFpEF.

K. Piatek, A. Feuerstein, V. Zach, C. Rozados da Conceicao, A. Beblo, E. Belyavskiy, E. Pieske-Kraigher, A. Krannich, E. Schwedhelm, S. Hinz, B. Pieske, F. Edelmann.

ESC Heart Failure, 2022 Dec; 9(6):3961-3972.

DOI: 10.1002/ehf2.14116. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35979962; PMCID: PMC9773705.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an alle richten, die zum Abschluss meiner vorliegenden Arbeit maßgeblich beigetragen haben. Dabei gilt mein besonderer Dank zuerst meinem Doktorvater, Prof. Dr. Frank Edelmann, für seine hilfreiche Unterstützung, seine Anregungen und wissenschaftliche Betreuung. Bedanken möchte ich mich auch sehr bei Frau Dr. Veronika Zach, die die vorliegende Arbeit mit ihrer differenzierten Kritik begleitet hat und mich mit wohlwollenden Anregungen und ihrer Geduld unterstützt und ermutigt hat. Des Weiteren gilt mein Dank Dr. Alexander Krannich für seine Unterstützung bei statistischen Fragen und zuverlässige Hilfe bei der Datenauswertung. Ein herzliches Dankeschön geht auch an die gesamte Clinical Research Unit für die fachlich und persönlich sehr angenehme Zusammenarbeit. Abschließend möchte ich mich bei Frau Dr. Petra Kirstädter bedanken für ihre besondere, freundschaftliche Hilfsbereitschaft und Zugewandtheit und das mühevollen Korrekturlesen.

# Bescheinigung zur statistischen Beratung

CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin



Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Raab

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucheranschrift:

Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171



**Name, Vorname: Beblo, Amelie**  
**Emailadresse: amelie.beblo@charite.de**  
**Matrikelnummer: 227311**  
**PromotionsbetreuerIn: Veronika Zach**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Charité Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin**

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Amelie Beblo innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBIKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.10.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die gewählte Statistik entspricht den Anforderungen an eine medizinische Promotion.

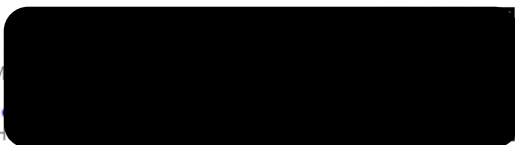
Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/der Beraterin:

sK0tM

/L4BH



  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie  
Dr. Jochen Kruppa  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel