

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

DISSERTATION

Peripher vaskuläre, zentral kardiale und metabolische Parameter
und deren Wert als Prädiktoren für Leistungsfähigkeit bei
Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer
Ejektionsfraktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Miriam Schilling

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
1. Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz	1
1.2 Epidemiologie und Prognose.....	2
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	3
1.4 Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)	4
1.5 Pathophysiologie der HFpEF	6
1.6 Phänotypisierung bei HFpEF	9
1.7 Leistungsfähigkeit und deren Messung bei HFpEF.....	11
1.8 Charakterisierung der kardialen Funktion bei HFpEF	15
1.9 Charakterisierung der vaskulären Funktion bei HFpEF.....	16
1.10 Charakterisierung der metabolischen Funktion bei HFpEF	17
2. Fragestellung der Arbeit.....	18
3. Material und Methoden	19
3.1 Patientenkollektiv für die Analyse.....	19
3.2 Methoden	20
3.2.1 Spiroergometrie.....	21
3.2.2 6-Minuten-Gehtest.....	28
3.2.3 Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36).....	28
3.2.4 Echokardiographie	29
3.2.5 Testung der Pulswellengeschwindigkeit mittels SphygmoCor®	30
3.2.6 Endothelialer Funktionstest mittels EndoPAT™.....	32
3.2.7 Labordiagnostik.....	35
3.2.8 Körperzusammensetzungsmessung mittels Luftverdrängungsplethysmographie (BODPOD®)	35
3.3 Statistik.....	37
4. Ergebnisse	38
4.1 Baseline-Charakteristika.....	38
4.2 Zentral kardiale Parameter	40
4.3 Periphere vaskuläre Parameter	41
4.4 Metabolische Parameter.....	41
5. Diskussion.....	47
5.1 Relevanz der Fragestellung.....	47

5.2	Prädiktoren für maximale, submaximale und subjektive Leistungsfähigkeit.....	48
5.3	Subjektives Empfinden der Leistungseinschränkung	54
5.4	Phänotypische Gruppeneinteilung der HFpEF-Kohorte	55
5.5	Limitationen.....	56
6.	<i>Schlussfolgerungen</i>	57
7.	<i>Literaturverzeichnis</i>	59
8.	<i>Anhang</i>	70
8.1	Eidesstattliche Versicherung	70
8.2	Lebenslauf	71
8.3	Danksagung.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mechanismen der Leistungslimitierung bei HFpEF	15
Abb. 2: Unterschied zwischen peakVO ₂ und VO ₂ max	26
Abb. 3: Beispiel eines Belastungsprotokolls mit Abbruch der Belastung bei 60 W	27
Abb. 4: Idealisierte zentrale aortale Pulswellenkurve.....	31
Abb. 5: Prinzip der Pulswellengeschwindigkeitsmessung (PWV) mittels SphygmoCor®	32
Abb. 6: PAT®-Signal bei normaler endothelialer Funktion mit reaktiver Vasodilatation / angestiegener Signalamplitude nach dem Aufheben der Okklusion.....	33
Abb. 7: Sensor-Positionierung bei EndoPAT™ Untersuchung	34
Abb. 8: endotheliale Dysfunktion mit schwächer ausgeprägter PAT®-Signalamplitude nach dem Aufheben der Okklusion.....	35
Abb. 9: Prinzip des BODPOD®	36
Abb. 10: Korrelationsplot von peakVO ₂ (pvo2m), ATVO ₂ (vo2at), Gehstrecke (gweg) und Körperfunktion (kofu).....	42
Abb. 11: Box-Plot zur Abhängigkeit vom peakVO ₂ von Geschlecht und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK).....	44
Abb. 12: Fehlerbalkendiagramm für Assoziationen vom 6-Minuten-Gehtest mit den Risikofaktoren weibl. Geschlecht, Diabetes mellitus, NYHA III, primäre pulmonale Hypertonie (PPHT) und BMI	45
Abb. 13: Fehlerbalkendiagramm für Assoziationen von der körperlichen Funktion (SF-36) zu weibl. Geschlecht, arterieller Hypertonie, NYHA III, Ödemen, Müdigkeit/Leistungsschwäche (Fatigue), primärer pulmonaler Hypertonie (PPHT), Niereninsuffizienz und E-Welle.....	47

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: NYHA-Klassen.....	2
Tab. 2: Gemessene und errechnete Parameter in der Spiroergometrie	22
Tab. 3: 15-Punkte-Borg-Skala	25
Tab. 4: Baseline Charakteristika der Kohorte	38
Tab. 5: Kardiale Parameter der Kohorte	40
Tab. 6: Vaskuläre Parameter der Kohorte	41
Tab. 7: Metabolische Parameter der Kohorte	41
Tab. 8: Prädiktoren für maximale Leistungsfähigkeit (peakVO ₂).....	43
Tab. 9: Prädiktoren für submaximale Leistungsfähigkeit (6-MWT)	45
Tab. 10: Prädiktoren für subjektive Leistungsfähigkeit.....	46

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
6-MWT	6-Minute Walk Test, 6-Minuten-Gehtest
A	A-Welle, Maximalgeschwindigkeit des spätdiastolischen Mitraleinstroms
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AIC	Akaike Informationskriterium
AIx	Augmentationsindex
AIx75	Augmentationsindex auf 75 Herzschläge/min korrigiert
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin 1
ATVO ₂	Sauerstoffaufnahme beim aerob-anaeroben Übergang
BAT	Baroreflex-Aktivierungs-Therapiegerät
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-typ natriuretisches Peptid
BR	Atemreserve
bzw.	beziehungsweise
C	Messpunkt Carotispuls
CCM	kardiale Kontraktilitätsmodulation
cfPWV	Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPET	cardiopulmonary exercise testing, Spiroergometrie
CRP	C-reaktives Protein
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DEXA	Doppelröntgenenergieabsorptiometrie
dl	Deziliter
Dr. med.	Doktor der Medizin
Dr. med. dent.	Doktor der Zahnmedizin
Dr. rer. nat.	Doktor der Naturwissenschaften
d _{sc}	Abstand zwischen den Messpunkten Carotispuls und Jugulum
d _{sfC}	Abstand zwischen den Messpunkten Jugulum und Beginn der Femoralismanschette
E	E-Welle, Maximalgeschwindigkeit des frühdiastolischen Mitraleinstroms

e'	frühdiastolische Mitralringgeschwindigkeit
e' mean	frühdiastolische Mitralringgeschwindigkeit, gemittelt aus lateral und septal
E/A	Quotient aus E- und A-Welle
E/e'	Quotient aus E-Welle und frühdiastolischer Mitralringgeschwindigkeit, Füllungsindex
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	endsystolisches Volumen
Fatigue	Müdigkeit/Leistungsschwäche
fC	Messpunkt Beginn der Femoralismanschette
gweg	Gehstrecke
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykiertes Hämoglobin A
HF	heart failure, Herzinsuffizienz
HFA	Heart Failure Association
HFA-PEFF	Algorithmus der HFA mit vier Schritten zur Diagnose einer HFpEF
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction, Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HRR	heart rate reserve, Herzfrequenzreserve
IASD	interatriale Shunt-Devices
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
k ₁ , k ₂	Adjustierungen der Transitzeit
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
kofu	Körperfunktion
l	Liter
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LDL	low-density lipoprotein
LV	linksventrikulär
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMi	linksventrikulärer Massenindex

M	Masse
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mol	Mol
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
N	Fallzahl
ng	Nanogramm
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro B-typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
p	Signifikanzwert
PAT®	Peripheral Arterial Tone, peripherer arterieller Tonus
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
peakVO ₂	höchste gemessene Sauerstoffaufnahme unter Belastung
PPHT	primäre pulmonale Hypertonie
Prof.	Professor
pvo2m	≙ peakVO ₂
PWA	pulse wave analysis, Pulswellenanalyse
PWV	pulse wave velocity, Pulswellengeschwindigkeit
r	Dichte
RER	respiratory exchange ratio, maximaler Respirationsquotient
RHI	reaktiver Hyperämie Index
RPM	revolutions per minute, Umdrehungen pro Minute
s	Sekunde(n)
S	Messpunkt Jugulum
s	Strecke
SAP	Softwarekonzern SAP SE
SF-36	Short Form 36
SGLT2	sodium dependent glucose co-transporter 2, natriumabhängiger Glukosetransporter 2
Std-Ab	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungsmyokardinfarkt

t	Zeit
Tab.	Tabelle
TGV	thorakales Gasvolumen
tt _{cfC}	Transitzeit der Pulswelle von Carotispuls-Punkt bis Femoralismanschette
u.a.	unter anderem
v	Geschwindigkeit
V	Volumen
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VD/VT	Totraumventilation
V _E	Atemminutenvolumen
V _E /VCO ₂	Atemäquivalent
V _E /VCO ₂ slope	ventilatorische Effizienz
V _E /VO ₂	Atemäquivalent
VHF	Vorhofflimmern
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
vo _{2at}	≅ ATVO ₂
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
VT	Tidalvolumen
W	Watt
z.B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Einleitung: Herzinsuffizienz ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild, welches mit Dyspnoe, eingeschränkter Leistungsfähigkeit, reduzierter Lebensqualität und hoher Mortalität einhergeht. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ist neben den kardialen Veränderungen mit peripheren Faktoren und typischen Komorbiditäten (z.B. Hypertonie, metabolischem Syndrom) assoziiert, wobei die genaue Pathophysiologie weiterhin nicht vollständig verstanden ist. Um gezieltere Therapieansätze zur Verbesserung der Symptomatik entwickeln zu können, wird eine phänotypische Unterteilung in HFpEF-Subgruppen angestrebt. Ziel war es den Einfluss von zentral kardialen, peripher vaskulären und metabolischen Parametern auf die unterschiedlichen Formen der Leistungsfähigkeit (maximal, submaximal und subjektiv) bei Patienten mit HFpEF zu untersuchen.

Methoden: Die Analyse wurde anhand von 92 Patienten aus dem Kollektiv der German HFpEF Study durchgeführt. Zur Erhebung der Leistungsfähigkeit wurden Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehtests durchgeführt und die Patienten beantworteten den Gesundheitsfragebogen SF-36. Der peakVO₂-Wert stellt die maximale Leistungsfähigkeit dar. ATVO₂ und der 6-Minuten-Gehtest repräsentieren die submaximale und der SF-36 die subjektive Leistungsfähigkeit. Die kardialen Parameter wurden mittels Echokardiographie in Ruhe und unter Belastung und anhand des NT-proBNP Blutwerts bestimmt. Die vaskulären Parameter wurden mittels SphygmoCor® (Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex) und EndoPAT™ (endothelialer Funktionstest) gemessen, die metabolischen Parameter mittels BODPOD® (Körperzusammensetzungsmessung), der standardisierten Blutabnahme und der körperlichen Untersuchung. Bivariate Korrelationen zwischen den Endpunkten, die die Leistungsfähigkeit beschreiben, und den kardialen, vaskulären und metabolischen Parametern wurden berechnet und in Korrelationsplots dargestellt. Die schwachen Korrelationen wurden herausgefiltert, mit den überlegenen Parametern multivariate Analysen durchgeführt. Die identifizierten, signifikanten Einflussfaktoren auf die maximale, submaximale und subjektive Leistungsfähigkeit wurden in Fehlerbalkendiagrammen dargestellt.

Ergebnisse: In der multivariaten Analyse nach der Variablenselektion zeigte peakVO₂ signifikante Korrelationen mit den Faktoren weibliches Geschlecht (p<0,001) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (p=0,031). Im multiplen Modell

korrelierten mit der 6-Minuten-Gehstrecke weibliches Geschlecht ($p=0,002$), NYHA III ($p=0,007$) und BMI ($p=0,012$); die Körperfunktion (SF-36) war mit NYHA III ($p=0,014$) und Müdigkeit/Leistungsschwäche ($p=0,045$) assoziiert. PeakVO₂ und ATVO₂ korrelierten stark ($R=0,81$). Die Körperfunktion und 6-Minuten-Gehstrecke korrelierten ebenfalls ($R=0,59$). Korrelationen zwischen der Leistungsfähigkeit und vaskulären (z.B. endotheliale Dysfunktion), kardialen Faktoren aus der Belastungsechokardiographie oder den metabolischen Faktoren der Körperzusammensetzung konnten nicht gefunden werden.

Schlussfolgerung: Geschlecht, PAVK, BMI und NYHA-Stadium waren unabhängige Faktoren, die mit der funktionellen Kapazität assoziiert waren. Frauen mit HFpEF waren weniger leistungsfähig als Männer mit HFpEF. Die subjektive Wahrnehmung der Körperfunktion korrelierte besser mit der submaximalen als mit der maximalen Leistungsfähigkeit. Eine weitergehende Unterteilung in phänotypische Subgruppen war nicht möglich, da keine bestimmte Kategorie der hier ausgewählten Faktoren (kardial, vaskulär, metabolisch) unabhängig prädiktiv für die Leistungsfähigkeit der Patienten mit HFpEF war.

Abstract

Introduction: Heart failure is a prevalent clinical syndrome accompanied by dyspnea, limited exercise tolerance, reduced quality of life and high mortality. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is – alongside cardiac changes – associated with peripheral factors and typical comorbidities (e.g. hypertension, metabolic syndrome), while the exact pathophysiology is still not fully understood. In order to develop targeted therapeutic approaches to improve symptoms, a phenotypic classification into HFpEF-subgroups is being sought. The aim was to investigate central cardiac, peripheral vascular and metabolic parameters and their impact on different forms of exercise capacity (maximal, submaximal and subjective) in HFpEF-patients.

Methods: The analysis was conducted on 92 patients from the collective of the German HFpEF Study. To investigate exercise capacity, patients performed cardiopulmonary exercise testing and 6-minute-walking-tests and answered the SF-36 health survey. PeakVO₂ describes maximal exercise capacity. ATVO₂ and 6-minute-walking-test represent submaximal and SF-36 subjective functional capacity. Cardiac parameters were determined using echocardiography at rest and during stress and NT-proBNP from blood samples. Vascular parameters were measured using SphygmoCor® (pulse wave velocity, augmentation index) and EndoPAT™ (endothelial dysfunction), metabolic parameters using BODPOD® (body composition), standardized blood sampling and physical examination. Bivariate correlations between end points representing exercise capacity and the cardiac, vascular and metabolic parameters were calculated and depicted in correlation plots. Weak correlations were eliminated; multivariate analyses were conducted with the superior parameters. The identified significant predictors of maximal, submaximal and subjective exercise capacity were presented in error bar plots.

Results: In the multivariate analysis after variable selection peakVO₂ showed significant correlations with female gender ($p < 0,001$) and peripheral artery disease (PAD) ($p = 0,031$). In the multiple model 6-minute-walking-distance correlated with female gender ($p = 0,002$), NYHA III ($p = 0,007$) and BMI ($p = 0,012$); physical function (SF-36) was associated with NYHA III ($p = 0,014$) and fatigue ($p = 0,045$). PeakVO₂ and ATVO₂ correlated strongly ($R = 0,81$). Physical function and 6-minute-walking-distance also correlated ($R = 0,59$). Correlations between exercise intolerance and vascular factors (e.g. endothelial dysfunction), cardiac factors from stress test echocardiography or metabolic factors of body composition were not found.

Conclusion: Gender, PAD, BMI and NYHA-classification were independent factors associated with exercise capacity. Women with HFpEF showed greater exercise intolerance than men with HFpEF. Subjective perception of physical function was more strongly correlated with submaximal than maximal functional capacity. An advanced classification into phenotypic subgroups was not possible as no specific category of the chosen factors (cardiac, vascular, metabolic) was independently predictive of exercise capacity in patients with HFpEF.

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Laut Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) ist Herzinsuffizienz (HF) ein klinisches Krankheitsbild, das durch funktionelle und/oder strukturelle kardiale Anomalitäten hervorgerufen wird und zu reduziertem Herzzeitvolumen und/oder erhöhtem intrakardialen Druck führt (Ponikowski et al., 2016). Klinisch äußert sich Herzinsuffizienz in typischen Zeichen und Symptomen. Diese sind aufgrund von Flüssigkeitsretention periphere Ödeme, gestaute Jugularvenen und pulmonale Rasselgeräusche und konsekutiv Luftnot sowie Abgeschlagenheit. Der Verlauf der Herzinsuffizienz ist neben der zunehmend verminderten körperlichen Belastbarkeit durch geschwälerte Lebensqualität, gehäufte Hospitalisierungen und eine hohe Mortalität charakterisiert (Fonarow et al., 2007).

Die Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden:

- nach dem zeitlichen Verlauf in akute und chronische Herzinsuffizienz,
- anhand der betroffenen Herzkammer in Links-, Rechts- und globale Herzinsuffizienz,
- anhand der Kompensation in kompensierte und dekompenzierte Herzinsuffizienz,
- auf Basis der gestörten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in Herzinsuffizienz mit reduzierter, mittlerer und erhaltener LVEF und
- aufgrund der klinischen Ausprägung in NYHA (New York Heart Association) Klassen I-IV. (Edelmann, 2015)

Die Terminologie zur Beschreibung der Herzinsuffizienz basiert bei der Einteilung der ESC auf der LVEF, die üblicherweise mittels Echokardiographie bestimmt wird. Seit 2016 wird laut ESC Leitlinien in drei, anstatt wie zuvor in zwei Gruppen, unterteilt:

- HF_rEF: HF mit reduzierter LVEF < 40 %,
- HF_mrEF: HF mit mittlerer LVEF 40-49 % und
- HF_pEF: HF mit erhaltener LVEF ≥ 50 %.

Die Gruppe der HF_mrEF-Patienten¹ ist die hinzugekommene dritte Kategorie und ihre Charakteristika liegen in der Grauzone zwischen HF_rEF und HF_pEF und bedürfen weiterer Untersuchungen. Diese Unterteilung ist wichtig, da die drei LVEF-Gruppen unterschiedliche zugrundeliegende Ätiologien, demographische Parameter,

¹ Zur Vereinfachung der Darstellung wird im Weiteren die männliche Form verwendet; in jedem Fall ist dabei implizit auch die entsprechende weibliche Form gemeint.

Komorbiditäten und Therapieansprechen aufweisen (Butler et al., 2014). Somit hilft die Einteilung bei klinischen Therapieentscheidungen.

Die funktionelle NYHA-Klassifikation (Tab. 1) anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik und subjektiven Einschränkung der körperlichen Aktivität erlaubt eine Einteilung der Patienten in eine von vier Klassen.

Tab. 1: NYHA-Klassen
 modifiziert nach Ponikowski et al. (2016)

NYHA-Klasse	Definition
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Alltägliche Aktivitäten lösen keine Luftnot, inadäquate Erschöpfung oder Palpitationen aus.
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Symptomatik in Ruhe. Alltägliche Belastung verursacht Luftnot, Erschöpfung oder Palpitationen.
III	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung löst Luftnot, Erschöpfung oder Palpitationen aus.
IV	Beschwerden bei jeglicher körperlichen Aktivität und in Ruhe.

Diese Klassifikation ermöglicht jedoch keinen Rückschluss auf die Ursache der kardialen Erkrankung bzw. kann ebenso wenig verifiziert werden, ob die Einschränkung überhaupt Folge einer kardialen Störung ist oder ob z.B. eine pulmonale Restriktion die Ursache ist. Die NYHA-Klassifikation ist trotzdem Teil des klinischen Alltags, da Therapieerfolge bequem nachvollzogen werden können und nachgewiesen wurde, dass die Einteilung einen signifikanten Prädiktor für Mortalität bei Herzinsuffizienz darstellt (Ahmed et al., 2006; Scrutinio et al., 1994).

1.2 Epidemiologie und Prognose

Die Prävalenzangaben für Herzinsuffizienz der erwachsenen Bevölkerung der Industrieländer schwanken im Allgemeinen zwischen 1-3 % (Dunlay et al., 2017). Bei über-70 Jährigen steigt die Prävalenz sogar auf über 10 % (Ponikowski et al., 2016). Inzidenzangaben schwanken ebenfalls zwischen Studien und Altersabstufungen, wobei

bei über-65 Jährigen von Werten von circa 10 Neuerkrankungen/1000/Jahr ausgegangen werden kann (Edelmann, 2015).

Hinsichtlich der Epidemiologie unterscheiden sich HFpEF und HFrEF, wobei Daten bezüglich HFmrEF noch fehlen. Circa die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine HFpEF und die Prävalenz der HFpEF nimmt stetig zu. Dies liegt sowohl an der demographischen Entwicklung mit längerer Lebenserwartung und erhöhten Überlebensraten durch die Verbesserung der medizinischen Versorgung als auch an den zahlreichen Komorbiditäten (Zakeri und Cowie, 2018). Im Vergleich zu Patienten mit HFrEF sind jene mit HFpEF älter und öfter weiblich (Ponikowski et al., 2016). Der Trend der sinkenden altersspezifischen Inzidenz trifft mehr für HFrEF als für HFpEF zu (Dunlay et al., 2017).

Hinsichtlich der Prognose stellen sich jedoch beide Formen ähnlich schlecht dar: Die Werte für Morbidität und Mortalität bei HFpEF sind vergleichbar mit denen für HFrEF (Gupte und Hamilton, 2016). Nach einer Herzinsuffizienzdiagnose beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 72-75 % und nach 5 Jahren 35-52 % (Orso et al., 2016). Proportional treten bei Patienten mit HFrEF und HFmrEF Hospitalisierungen und Tod häufiger aus kardiovaskulären Gründen auf, während HFpEF-Patienten relativ gesehen häufiger aus nicht kardiovaskulären Gründen hospitalisiert werden (Ponikowski et al., 2016; Dunlay et al., 2017). Zu den Prädiktoren für eine schlechtere Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz jeglicher Form zählen unter anderem höheres Alter, männliches Geschlecht, klinische Zeichen von Flüssigkeitsretention, hohe Herzfrequenz in Ruhe, reduzierte Muskelkraft, geringere Belastbarkeit, hohes natriuretisches Peptid, kardiovaskuläre Komorbiditäten und Hospitalisierung (Ponikowski et al., 2016).

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Pumpfunktion des Herzens kann aus einer Vielzahl von Gründen eingeschränkt sein. Vor allem kommen dabei eine systolische oder diastolische Ventrikelfunktionsstörung oder Herzrhythmusstörungen in Betracht. Die multifaktorielle Entstehung einer Herzinsuffizienz kann also myokardialer Genese sein, beispielsweise bedingt durch eine koronare Herzkrankheit und infolgedessen durch eine Ischämie im Zusammenhang mit einem Myokardinfarkt. Auch eine Myokarditis, eine Kardiomyopathie oder systemische Speichererkrankungen können die Kontraktionsfähigkeit oder die diastolische Dehnbarkeit des Herzens beeinflussen. Folglich kann der Blutkreislauf nicht ausreichend aufrecht erhalten werden und es kommt besonders in den venösen Gefäßen zum

Rückstau und daraufhin zu Wasseransammlungen im gesamten Körper. Auch Anomalien der Herzklappen sowie Störungen der Erregungsleitung können eine Herzinsuffizienz verursachen (Ponikowski et al., 2016).

Wichtigste prädisponierende Risikofaktoren für die Ausbildung einer Herzinsuffizienz sind eine koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Arrhythmien und Fettleibigkeit (Orso et al., 2016). Während Patienten mit HFpEF häufiger übergewichtig sind, höhere Raten an Eisenmangel haben und vermehrt an arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern leiden (Ferrari et al., 2015), weisen HFrEF-Patienten häufiger eine Historie mit koronarer Herzkrankheit, erlittenem Myokardinfarkt, Diabetes und Rauchergewohnheiten auf (Senni, Gavazzi, et al., 2014). Ebenso stellte sich heraus, dass ein gesunder Lebensstil mit normalem Körpergewicht, vitaminreicher Ernährung, regelmäßiger körperlicher Aktivität, Nichtrauchen und nur moderatem Alkoholkonsum das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln mindert (Djoussé et al., 2009).

1.4 Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Die Definition der HFpEF fällt schwer, was anhand der verschiedenen getätigten Vorschläge die HFpEF zu klassifizieren deutlich wird. Zudem sind auch die Einschlusskriterien, die in HFpEF-Studien verwendet werden, uneinheitlich. Bis dato ist das Krankheitsbild der HFpEF nach wie vor deutlich weniger erforscht und verstanden als das der HFrEF.

Den Grundstein der HFpEF-Charakterisierung legten Paulus et al. (2007). Sie beziehen neben den klinischen Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz auch Werte der non-invasiven Echokardiographie, der invasiven Herzkatheteruntersuchung und Laborwerte der natriuretischen Peptide in die Diagnose einer HFpEF ein. Die Voraussetzungen sind eine normale oder leicht anormale systolische linksventrikuläre Funktion ($LVEF > 50 \%$ und linksventrikulärem enddiastolischem Index ($LVEDVI < 97 \text{ ml/m}^2$) und eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion. Zu den Symptomen zählen die Autoren auch die objektiven Kriterien einer geminderten Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehstrecke $< 300 \text{ m}$ oder höchste gemessene Sauerstoffaufnahme in der Lunge unter Belastung: $peakVO_2 < 25 \text{ ml/min/kg}$).

Laut ESC Definition müssen zur Diagnose einer HFpEF folgende Kriterien erfüllt sein: Es müssen Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz und erhöhte natriuretische Peptidwerte vorhanden sein, die LVEF muss $\geq 50 \%$ betragen und mindestens entweder

eine strukturelle Störung des Herzens oder eine diastolische Dysfunktion vorliegen (Ponikowski et al., 2016). Die LVEF ist somit beim Krankheitsbild der HFpEF normal und trotzdem treten klinische Zeichen von Herzinsuffizienz auf, was eine weitere Charakterisierung notwendig macht.

Ein Folgescore der Definition von Paulus et al. (2007) ist der von Pieske et al. (2019). Die neue Empfehlung der Heart Failure Association (HFA) zur Diagnose der HFpEF, der sog. HFA-PEFF Algorithmus, unterteilt sich in vier Schritte:

P – Pretest Assessment

Der erste Schritt umfasst sowohl die Erfassung von Zeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz und von Komorbiditäten als auch die Durchführung von standarddiagnostischen Tests wie Elektrokardiogramm, Echokardiographie, natriuretische Peptide und Belastungstests (6-Minuten-Gehtest oder Spiroergometrie). Suggestieren die Ergebnisse das Vorliegen einer HFpEF, werden die folgenden Schritte herangezogen.

E – Echocardiographic and natriuretic peptide score

Hier werden detailliertere echokardiographische Messungen ausgewertet und zusammen mit den natriuretischen Peptidwerten in Major- und Minorkriterien unterteilt. Anhand dieser lässt sich ein Score errechnen, der entweder die Diagnose einer HFpEF zulässt (Score ≥ 5) oder darauf hindeutet, dass Schritt 3 zur Verifizierung eingeleitet werden sollte (Score 2-4). Ein Score ≤ 1 macht eine HFpEF sehr unwahrscheinlich; Differentialdiagnostik ist erforderlich.

F1 – Functional testing in case of uncertainty

Hier werden Belastungsechokardiographien oder Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt.

F2 – Final aetiology

Wenn eine HFpEF diagnostiziert wurde, dient der letzte Schritt zur Identifizierung der spezifischen Ätiologie, z.B. mittels kardialer Magnetresonanztomographie, Myokardszintigraphie oder -biopsie.

Bei allen Versuchen die HFpEF genauer zu charakterisieren, bleibt gemein, dass bei HFpEF-Patienten Anomalitäten wie chronotrope Inkompetenz und hämodynamische Veränderungen wie z.B. eine erhöhte Vorlast auftreten. Die Patienten haben keinen dilatierten linken Ventrikel sondern häufig eine Hypertrophie mit verdickter Wand desselben und/oder einen vergrößerten Vorhof als Zeichen der erhöhten Füllungsdrücke. Die häufig mit HFpEF verbundene diastolische Dysfunktion beruht auf einer insuffizienten

linksventrikulären Füllung bzw. Saugkapazität (Ponikowski et al., 2016). Es kommt zur pulmonalen Stauung und Atemnot (Weber, 2008).

Das Basisdiagnostikum der diastolischen Dysfunktion ist die transthorakale Echokardiographie. Hierbei finden Doppler-Messungen der Flussgeschwindigkeiten durch die Mitral- und Pulmonalklappe Anwendung. Diese Kriterien erlauben eine semiquantitative Erfassung der diastolischen Dysfunktion (Weber, 2008). Mittels Echokardiographie lassen sich die LVEF, eine Herzmuskelhypertrophie, die Herzklappen, die Vorhöfe und die Wandbewegungen beurteilen. Nagueh et al. (2016) empfehlen vier Variablen und deren Grenzwerte, um eine diastolische Dysfunktion in der Echokardiographie nachzuweisen:

- septales $e' < 7$ cm/s, laterales $e' < 10$ cm/s
(e' beschreibt die frühdiastolische Mitralringgeschwindigkeit)
- Füllungsindex $E/e' > 14$
- Volumenindex des linken Vorhofs (LAVI) > 34 ml/m²
- maximale Regurgitationsgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe $> 2,8$ m/s.

Sie betrachten die diastolische Funktion des linken Ventrikels als pathologisch, wenn mehr als 50 % dieser Parameter die Grenzwerte erreichen. Außerdem kann eine invasive Herzkatheteruntersuchung zum Nachweis einer diastolischen Dysfunktion durchgeführt werden.

Die Gleichsetzung von HFrEF mit systolischer und HFpEF mit diastolischer Dysfunktion ist jedoch veraltet, da sich gezeigt hat, dass auch die meisten HFrEF-Patienten Zeichen von diastolischer Dysfunktion aufweisen und bei HFpEF ebenso die Vorgänge der Systole gestört sein können (Ponikowski et al., 2016). Außerdem werden zukünftig objektive Kriterien der Leistungsfähigkeit (peakVO₂ oder 6-Minuten-Gehtest) für die Diagnose einer HFpEF an Bedeutung gewinnen (Senni, Paulus, et al., 2014).

1.5 Pathophysiologie der HFpEF

Auch in der Pathophysiologie unterscheiden sich HFpEF und HFrEF. HFrEF basiert eher auf dem Zelluntergang von Kardiomyozyten und Fibrosierung des Herzens mit wichtiger neurohormonaler Komponente. Bei HFpEF hingegen sind Risikofaktoren und Komorbiditäten entscheidend. 85 % der HFpEF-Patienten leiden am metabolischen Syndrom; so existiert auch die Annahme, dass HFpEF eine entzündliche Erkrankung ist (Ferrari et al., 2015). Hier wird der Beginn des Erkrankungsprozesses in der Peripherie vermutet, wo chronische Entzündungen und Versteifung der Gefäße zu einer

ventrikulär-vaskulären Entkopplung führen. Optimale ventrikulär-vaskuläre Kopplung bedeutet, dass das Verhältnis der kontraktiven Ventrikelfunktion zur Nachlast nicht gestört ist (Gorter et al., 2018; Singh et al., 2019). Bei Belastung wird die Hämodynamik angepasst und Herz und Gefäße gewährleisten einen effizienten Blutfluss zur Peripherie ohne exzessive Blutdruckschwankungen. Die ventrikuläre und vaskuläre Steifigkeit steigt allerdings u.a. im Alter, bei Hypertonie und Diabetes. Bei geringerer Gefäßelastizität wird der Blutdruck bei Auftreffen auf Widerstand (z.B. Gefäßabgänge) augmentiert. Die Reflexionswelle erreicht das Herz in der späten Systole und erhöht die Nachlast. Dies verändert die ventrikuläre systolische und diastolische Funktion und führt u.a. zu erhöhten diastolischen Füllungsdrücken und einer Hypertrophie des linken Ventrikels (Borlaug und Kass, 2008). Somit werden durch den Verlust der Adaptationsfähigkeit von Herz und Gefäßen die Symptome von Herzinsuffizienz hervorgerufen (Ferrari et al., 2015).

Des Weiteren wird vermutet, dass verschiedene Risikofaktoren und Komorbiditäten zu einem systemischen proinflammatorischen Zustand führen, es durch die vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies zu oxidativem Stress im Endothel kommt und konsekutiv weniger Stickstoffmonoxid bioverfügbar ist. Das Gleichgewicht verschiebt sich zugunsten von Vasokonstriktion und thrombopoetischen Faktoren. Es entsteht eine koronare mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion und es kommt zur Schädigung von Kardiomyozyten und zur Anregung von Fibroblasten. Folgen sind gestörte Myokardrelaxation, erhöhte Starrheit der Kardiomyozyten, kardiale Hypertrophie und interstitielle Fibrose (Paulus und Tschöpe, 2013; Upadhyay und Kitzman, 2019). Diese Effekte auf die Herzstruktur und -funktion werden als Verknüpfung zwischen den Komorbiditäten und der klinischen Manifestation der HFpEF gesehen (Senni, Paulus, et al., 2014). Die genaue Pathophysiologie von HFpEF bleibt jedoch trotz der bisherigen Ansätze unvollständig verstanden (Gevaert et al., 2017).

Bei HFrEF haben medikamentöse Therapieansätze mit z.B. ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren) (Swedberg et al., 1987; The SOLVD Investigators et al., 1991), Beta-Blockern (Flather et al., 2005; Hjalmarson et al., 2000) oder MRAs (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten) wie Spironolacton (Pitt et al., 1999) zu Erfolgen geführt. Bei HFpEF hingegen sind viele Medikamentenstudien weniger erfolgversprechend ausgefallen; all diese Wirkstoffklassen konnten die Mortalität bei HFpEF nicht senken (Ponikowski et al., 2016). Spironolacton z.B. reduzierte bei HFpEF weder die Mortalität noch die Hospitalisierungsrate (Li et al., 2018). ARNI (Angiotensin-

Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren) reduzierten das Hospitalisierungs- und Sterberisiko aus kardiovaskulären Gründen bei HFrEF-Patienten, zeigten diesen Effekt jedoch nicht bei Patienten mit HFpEF (Solomon et al., 2019). Inhibitoren des natriumabhängigen Glukosetransporters SGLT2 verringerten Mortalität und Hospitalisierung bei HFrEF-Patienten, sogar unabhängig davon, ob sie auch an Diabetes mellitus erkrankt waren oder nicht (McMurray et al., 2019). Ob bei HFpEF ähnliche Resultate erzielt werden können, bleibt zu erforschen (Nakagawa und Kuwahara, 2020).

Auch die Weiterentwicklungen von Geräten wie Herzschrittmachern (CRT – kardiale Resynchronisationstherapie) (Cleland et al., 2013) und Defibrillatoren (ICD – implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) (Theuns et al., 2010) ließen bei HFrEF die Überlebensraten ansteigen. Bei HFpEF-Patienten wurden auch Geräte wie CardioMEMS (Abraham et al., 2011), interatriale Shunt-Devices (IASD) (Feldman et al., 2018), kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) (Tschöpe et al., 2016) und Baroreflex-Aktivierungs-Therapiegeräte (BAT) (Abraham et al., 2015) untersucht, da immer noch nach effektiven Methoden gesucht wird, um die hohe Mortalität zu senken. Dass die therapeutischen Ansätze bei HFrEF und HFpEF ungleich erfolgreich sind, unterstreicht abermals die unterschiedliche Pathogenese der beiden Formen der Herzinsuffizienz und lässt bei HFpEF auf bedeutende Wechselwirkungen mit anderen Begleiterkrankungen nicht-kardialer Natur schließen.

Zu typischen Komorbiditäten der HFpEF zählen neben arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern auch Nierenfunktionsstörungen, Fettleibigkeit, Lungenerkrankungen (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)) und Schlafapnoe (Ponikowski et al., 2016). Multimorbidität ist häufig mit HFpEF vergesellschaftet (Dunlay et al., 2017). Solche Komorbiditäten – bei HFpEF sogar zu einem größeren Teil die nicht-kardialen Begleiterkrankungen – spielen eine tragende Rolle in der Pathophysiologie und der Weiterentwicklung einer präklinischen in eine manifeste HFpEF. Durch Komorbiditäten entsteht ein höheres Risiko für eine Verschlechterung der Symptomatik und für eine Hospitalisierung (Paulus und Tschöpe, 2013; Wan et al., 2014). Die verminderte Leistungsfähigkeit und die hohe Mortalität bei HFpEF machen die Notwendigkeit von effektiven Therapieansätzen deutlich. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität gefunden (Fukuta et al., 2016). Daher sollte der Fokus in zukünftigen Studien nicht nur auf der Mortalität bzw. Hospitalisierung als Endpunkt liegen, sondern auch auf der Symptomlinderung. Es ist bekannt, dass HFpEF ein multimodales Geschehen darstellt, aber es ist noch nicht klar, welche Faktoren bzw.

welche Kombination von Faktoren großen Einfluss auf die Ausprägung der Leistungseinschränkung haben.

1.6 Phänotypisierung bei HFpEF

Es wird vermutet, dass es diverse HFpEF-Unterformen gibt, die jedoch mit verschiedenen Komorbiditäten gekoppelt sind und somit unterschiedlich behandelt werden müssten. Ebenfalls bleibt ungeklärt, welche Kombination von Risikofaktoren und Komorbiditäten zur Ausprägung welcher spezifischen HFpEF-Phänotypen führt (Shah et al., 2014). Die definierten Subgruppen sind noch nicht validiert, da – wie bereits erwähnt – bisher noch keine Medikamentenstudien zu einem Therapieerfolg bei HFpEF geführt haben. Dies suggeriert, dass eine weitere und bessere Charakterisierung bzw. Phänotypisierung des Syndroms nötig ist. Wenn es einheitlichere Klassifikationen und Einschlusskriterien für die unterschiedlichen Patientenpopulationen gäbe, könnten auch widersprüchliche Studienergebnisse vermieden werden.

Oktay und Shah (2015) haben eine phänotypische Klassifikation von HFpEF-Patienten aufgrund der Ätiologie vorgenommen, um im klinischen Alltag das Management der HFpEF zu erleichtern. Sie unterteilen das Krankheitsbild in „gewöhnliche HFpEF“ (assoziiert mit Hypertonus, Diabetes mellitus, Übergewicht etc.), „koronare Herzkrankheit-HFpEF“, „prädominante Rechtsherzinsuffizienz-HFpEF“, „prädominante Vorhofflimmern-HFpEF“, „hypertrophe Kardiomyopathie-ähnliche HFpEF“, „Herzklappen-HFpEF“, „hohe Herzzeitvolumen-HFpEF“ und „Zebras“, die seltene Ursachen für HFpEF als Grundlage haben. Für diese Subgruppen schlagen die Autoren unterschiedliche Therapieansätze vor, die jeweils stark danach ausgerichtet sind die jeweilige Grunderkrankung zu behandeln. Die Unterteilung ist jedoch dahingehend kritisch zu beurteilen, als dass Patienten nicht immer nur in eine einzige Kategorie passen, sondern mehrere Kriterien erfüllt sein können. Diese klinische/ätiologische Klassifikation könnte eventuell für erste Therapieansätze hilfreich sein, aber weitere klinische Studien und die Validierung der Gruppen sind nötig.

Senni, Paulus et al. (2014) berichten ebenfalls von der Notwendigkeit gezielte Therapieansätze für unterschiedliche Subgruppen von HFpEF-Patienten zu etablieren. Sie verweisen auf den „diastolische Dysfunktion-Phänotyp“, „Fibrose-Phänotyp“, „Flüssigkeitsretentions- Phänotyp“, „pulmonale Hypertonie-Phänotyp“, „Diabetes und Fettleibigkeits-Phänotyp“, „Anämie/Eisenmangel-Phänotyp“ und den „Dekonditionierung und Peripherie-Phänotyp“. Für zukünftige klinische Studien sollten die Zielgruppen enger

gefasst und je nach Phänotyp besser vorselektiert werden, so dass für die jeweilige getestete Therapiemethode nur relevante Studienteilnehmer eingeschlossen werden (Senni, Paulus, et al., 2014).

Shah et al. (2016) empfehlen auch personalisierte Therapiestrategien, um die Signalkaskaden der systemischen Inflammation zu unterbrechen und das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Die Autoren präsentieren eine Phänotypen-Matrix, in der sich die klinische Ausprägung der HFpEF hauptsächlich im „Lungenstauungsphänotypen“ äußert. Dazu können treten: „chronotrope Inkompetenz“, „pulmonale Hypertonie“, „Skelettmuskelschwäche“ und/oder „Vorhofflimmern“. Als Prädispositionsphänotypen können neben dem „Übergewichts-/Fettleibigkeits-/metabolisches Syndrom-/Typ 2 Diabetes mellitus-Phänotypen“ noch andere wie „arterielle Hypertonie“, „renale Dysfunktion“ und/oder „koronare Herzkrankheit“ hinzukommen. Für jede Kombination schlagen Shah et al. (2016) eine mögliche Therapie vor, die wiederum auf die jeweilige Grunderkrankung ausgerichtet ist. Jedoch sind bei dieser Matrix bisher nur Diuretika und Kalorienrestriktion bei Lungenstauung und Fettleibigkeit validiert, sowie körperliches Training bei Skelettmuskelschwäche und Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern.

Allen Subtypen gemeinsam sind sowohl die reduzierte Leistungsfähigkeit als auch veränderte Echokardiographie- und NT-proBNP-Parameter (N-terminales pro B-typ natriuretisches Peptid). Es wird deutlich, dass HFpEF eine verbreitete, relevante und ernst zu nehmende Erkrankung darstellt, die weiterer Untersuchung und multidisziplinärer Intervention bedarf. Demnach sind nach genauer Beleuchtung der Pathophysiologie, der Ätiologie und der klinischen Symptomatik bessere und evidenzbasierte Diagnostik- und Behandlungsmethoden vonnöten, um die Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Prognose der Betroffenen zu verbessern. Die Phänotypisierung soll dabei helfen HFpEF-Subgruppen zu identifizieren, die besser auf die jeweils angepassten Therapien ansprechen. Neben den klassischen Echokardiographiekriterien bedürfen auch Gefäßerkrankungen und metabolische Faktoren im Zusammenhang mit der HFpEF besonderer Berücksichtigung und Erforschung. Für HFpEF-Patienten ist deren Leistungsfähigkeit im Alltag von großer Relevanz, während der peakVO₂-Wert aus der Spiroergometrie prognostisch wegweisend ist.

1.7 Leistungsfähigkeit und deren Messung bei HFpEF

Leistungsfähigkeit beschreibt die „Gesamtheit der personalen Voraussetzungen für die Bewältigung bestimmter Leistungsanforderungen“ (Schnabel et al., 2008: 43). Dabei muss die „Leistungsfähigkeit einer Person als psychophysische Einheit“ (Kroidl et al., 2007: 118) betrachtet werden. Die Belastbarkeit eines Menschen hingegen bezieht sich auf Leistungen, die bis zur Belastbarkeitsgrenze ohne erhöhtes gesundheitliches Risiko erbracht werden können (Ulmer, 2000). Das Konzept der Leistungsfähigkeit ist nicht nur in der Kardiologie von großer Bedeutung; auch in vielen anderen klinischen Bereichen wie z.B. in der Chirurgie, Geriatrie, Onkologie oder Pulmologie sowie bei muskuloskelettalen Erkrankungen oder im Bereich des Sports ist es relevant.

Leistungsfähigkeit kann auf verschiedene Weisen gemessen werden. Es wird zwischen subjektiver, submaximaler und maximaler Leistungsfähigkeit unterschieden. Subjektive Leistungsfähigkeit kann mithilfe von standardisierten Fragebögen und Skalen gemessen werden. Die submaximale Leistungsfähigkeit ist ausschlaggebend bei der Bewältigung von körperlichen Aufgaben im Alltag. Ein valider submaximaler Belastungstest ist der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT). Als weiterer submaximaler Parameter kann der $ATVO_2$ -Wert aus der Spiroergometrie zur Leistungsbeurteilung herangezogen werden. Der $ATVO_2$ -Wert beschreibt die Sauerstoffaufnahme am Übergang vom rein aeroben in den aerob-anaeroben Stoffwechsel. Die submaximale funktionelle Kapazität anhand des $ATVO_2$ -Wertes ermöglicht somit eine Einschätzung der aeroben Leistungsfähigkeit, ohne dass eine maximale Ausbelastung erfolgt ist. Die klassische, objektive Messgröße für die maximale körperliche Leistungsfähigkeit bzw. die individuelle Leistungsgrenze ist die höchste gemessene Sauerstoffaufnahme in der Lunge unter Belastung ($peakVO_2$). Dieser $peakVO_2$ -Wert wird mittels Spiroergometrie in ml/min gemessen; zur besseren Vergleichbarkeit kann eine Normierung auf das Körpergewicht erfolgen. $PeakVO_2$ -Normwerte für Frauen zwischen 20 und 30 Jahren sind 35-40 ml/min/kg Körpergewicht, für Männer 40-45 ml/min/kg; Leistungssportler können Werte bis zu 60-80 ml/min/kg erreichen (Kindermann et al., 1979; Martin et al., 2001). $PeakVO_2$ errechnet sich aus dem Produkt von Herzzeitvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz (Haykowsky et al., 2015). Das Herzzeitvolumen setzt sich aus Herzfrequenz mal Schlagvolumen zusammen. Bei körperlicher Belastung sorgt das vegetative Nervensystem für eine Erhöhung der sympathischen Aktivität, wodurch die Herzfrequenz hoch reguliert wird. Das Schlagvolumen stellt die Differenz von enddiastolischem zu endsystolischem Volumen dar. Das bedeutet, dass eine Steigerung des Schlagvolumens sowohl durch

eine gesteigerte diastolische Füllung (Vorlast) als auch durch einen reduzierten arteriellen Blutdruck (Nachlast) möglich ist (Wonisch et al., 2003). Aber auch periphere Faktoren haben über die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz einen Einfluss auf die höchstmögliche Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Der arterielle Sauerstoffgehalt wird beeinflusst von dem alveolären Sauerstoffpartialdruck, der pulmonalen Sauerstoffdiffusionskapazität und dem Hämoglobingehalt des Blutes (Wonisch et al., 2003). Der venöse Sauerstoffgehalt ist wiederum abhängig von der Kapazität der Skelettmuskulatur den antransportierten Sauerstoff zu extrahieren. Damit mehr Blut und auf diese Weise Sauerstoff zur Verfügung steht und die Transitzeit in den Kapillaren verlängert wird, führen eine lokale Umverteilung des Blutflusses und Reduzierung des peripheren vaskulären Widerstandes zu einer gesteigerten Perfusion der Skelettmuskulatur (Wonisch et al., 2003).

Somit sind Mechanismen, die den Sauerstofftransport sicherstellen, und solche, die ihn verwerfen, ausschlaggebende Faktoren für verminderte Leistungsfähigkeit (Haykowsky et al., 2015). Wenn beispielsweise die endothelvermittelte Vasodilatation bei körperlicher Belastung gestört ist, kann nicht ausreichend Sauerstoff transportiert werden. Der Körper geht in den anaeroben Stoffwechsel über; Erschöpfung und Dyspnoe sind die Folgen (Upadhya et al., 2015a).

Für die reduzierte Leistungsfähigkeit von HFpEF-Patienten wurden unterschiedliche Erklärungsversuche getätigt. Little et al. (2000) und Abudiab et al. (2013) sehen das reduzierte Herzzeitvolumen im Vergleich zu dem metabolischen Bedarf unter Anstrengung als den Hauptgrund. Die Steifheit des Herzens in der Diastole behindert bei körperlicher Belastung die normalerweise erfolgende Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens. Haykowsky et al. (2011) hingegen fanden heraus, dass die Änderung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz vom Ruhezustand bis zur höchsten Belastung der stärkste unabhängige Prädiktor von peakVO_2 war. Dies würde suggerieren, dass periphere Faktoren eine größere Rolle als die kardialen Parameter spielen. Auch demographische Faktoren (Alter, Geschlecht) und Komorbiditäten (z.B. Übergewicht, COPD, Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit) haben auf die Leistungsfähigkeit einen größeren Einfluss als Parameter, die eine diastolische Dysfunktion beschreiben (Stahrenberg et al., 2015). Dies unterstützt die Erkenntnis, dass echokardiographisch in Ruhe erhobene Parameter wenig Aussagekraft in Bezug auf die Leistungsfähigkeit bei HFpEF haben (Edelmann et al., 2013). In dieser Studie blieben nach multipler Regression nur höheres Alter, weibliches Geschlecht,

koronare Herzkrankheit, Schlafapnoe, chronotrope Inkompetenz und ein höherer Body-Mass-Index (BMI) signifikante Einflussfaktoren auf den erniedrigten peakVO₂-Wert der HFpEF-Kohorte. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und eine niedrigere Herzfrequenz waren grenzwertig signifikant. Belyavskiy et al. (2019) fanden heraus, dass im Gegensatz zu den Werten einer Echokardiographie in Ruhe ein erhöhter E/e'-Wert in echokardiographischer Untersuchung während einer Belastung (sog. Stressechokardiographie) einen signifikanten Link zu erniedrigten peakVO₂-Werten aufwies. Auch andere Studien haben belegt, dass linksventrikuläre diastolische Veränderungen sich bei HFpEF eher unter Belastung als in Ruhe manifestieren (Erdei et al., 2014; Takagi, 2017; Borlaug, Nishimura et al., 2010; Meluzín et al., 2011). Montero und Diaz-Cañestro (2018) hielten fest, dass die reduzierte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz unter Belastung eine Assoziation mit Alter, dem weiblichen Geschlecht und mit dem Auftreten von Hypertonie aufweist. Somit hängt die verschlechterte Fähigkeit Sauerstoff zu extrahieren nicht nur mit der HFpEF selbst zusammen, sondern auch mit dem Geschlecht und Komorbiditäten.

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Therapieentwicklung zur Leistungssteigerung bei HFpEF ist der Skelettmuskelmetabolismus, da die leistungsschwachen HF-Patienten eine reduzierte oxidative Kapazität und einen durch körperliche Anstrengung induzierten, schnellen Rückgang an hochenergetischen Phosphaten im Skelettmuskel aufwiesen (Weiss et al., 2017). Auch das Remodeling des Skelettmuskelgewebes bei älteren HFpEF-Patienten mit einer Infiltration durch Fettgewebe, einer reduzierten Kapillardichte, einer Muskelfaseratrophie und einer gestörten Mitochondrienfunktion wird als Ursache für eine reduzierte Leistungsfähigkeit vermutet (Gevaert et al., 2017; Upadhyya et al., 2015a). Ebenso könnte eine periphere endotheliale Dysfunktion die Anpassung der Perfusion an den lokalen Bedarf im Muskel während körperlicher Belastung behindern (Poole et al., 2012). Die Mikrozirkulation im Muskel und die Sauerstoffdiffusion wären limitiert. Somit tragen neben kardialen Einflüssen wie z.B. dem Herzzeitvolumen auch periphere und metabolische Faktoren wie Anomalien im Skelettmuskel, periphere mikrovaskuläre Dysfunktion und Fettleibigkeit zu reduzierter Leistungsfähigkeit bei (Upadhyya et al., 2015b). Daher sind die mikrovaskuläre Funktion und eine verbesserte Sauerstoffverwertung im Muskelgewebe für zukünftige Therapiestrategien von großem Interesse (Butler et al., 2014).

Verminderte Leistungsfähigkeit und Dyspnoe bei Belastung sind auch determinierende Faktoren für die Lebensqualität der HFpEF-Patienten (Gupte und Hamilton, 2016). Die

bisher durchgeführten Medikamentenstudien in Bezug auf eine verbesserte Leistungsfähigkeit bei HFpEF, deren Ziel es war die kardiovaskuläre Funktion zu verbessern, waren größtenteils neutral (Upadhyas et al., 2015b). In der Metaanalyse von Fukuta et al. (2016) wird bestätigt, dass sowohl ACE-Hemmer, Sartane, Betablocker als auch Diuretika wie Spironolacton bei HFpEF-Patienten nicht zu einer gesteigerten Leistungsfähigkeit führten. Bei HFrEF-Patienten hingegen schien die Einnahme von Diuretika die Leistungsfähigkeit zu steigern (Faris et al., 2002; Ponikowski et al., 2016). Bei HFpEF wurde stattdessen gezeigt, dass supervidiertes körperliches Training einen positiven Effekt auf die funktionelle Kapazität hat (Edelmann et al., 2011; Fukuta et al., 2016; Taylor et al., 2012). Ebenso scheint eine Gewichtsreduktion einen positiven Einfluss auf Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zu haben (Shah et al., 2016). Laut der Trainingsstudien könnte eine verbesserte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz nach der Belastung für die gesteigerte Leistungsfähigkeit verantwortlich sein.

Auch die Ergebnisse der Trainingsstudien, in denen eine Leistungssteigerung trotz fehlender Verbesserung kardialer Faktoren wie des Herzzeitvolumens möglich war, suggerieren, dass für die Leistungslimitierung bei Herzinsuffizienz neben zentralen kardialen auch periphere Faktoren ursächlich sind (Taylor et al., 2012). Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen und Komponenten der verminderten bzw. durch Training verbesserungsfähigen Leistungsfähigkeit bei HFpEF bleiben jedoch unklar bzw. sind bisher ungenügend erforscht (Gupte und Hamilton, 2016) (Abb. 1).

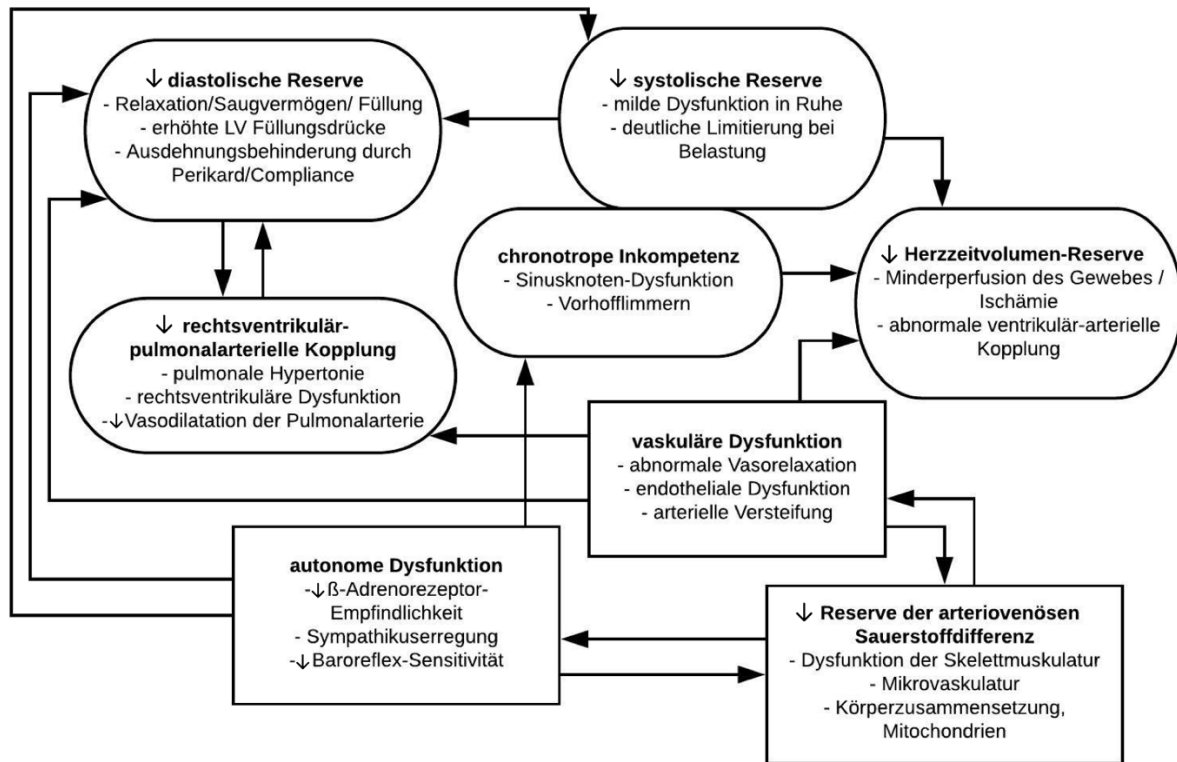


Abb. 1: Mechanismen der Leistungslimitierung bei HFpEF

modifiziert nach Borlaug (2014)

zentrale Beeinträchtigungen sind in den Ovalen aufgeführt, periphere in den Rechtecken, Pfeile kennzeichnen wie die Anomalitäten sich gegenseitig beeinflussen

Die Vermutung liegt nahe, dass die diastolische Dysfunktion nur eine von vielen pathophysiologischen Faktoren ist, die zur Ausprägung des komplexen und heterogenen HFpEF-Krankheitsbildes beiträgt. Bei normaler systolischer Pumpleistung des Herzens und leitliniengerechter Therapie der kardialen Erkrankung und der Komorbiditäten ist die progrediente Leistungslimitierung meist dennoch fortbestehend und unzureichend verstanden. Diese Analyse wird den Einfluss von kardialen, vaskulären und metabolischen Faktoren auf die Leistungsfähigkeit von HFpEF-Patienten untersuchen.

1.8 Charakterisierung der kardialen Funktion bei HFpEF

Um eine Reihe von Faktoren identifizieren zu können, die die Leistungsfähigkeit von HFpEF-Patienten mindern, muss u.a. die kardiale Funktion anhand von objektiven Messwerten charakterisiert werden. Mittels Echokardiographie in Ruhe lassen sich kardiale Parameter bestimmen, die laut ESC zu den Kriterien einer HFpEF-Diagnose zählen: erhaltene LVEF und ein erhöhter linksventrikulärer Massenindex (LVMI) aufgrund von kardialem Remodeling, ein hoher Füllungsindex (E/e') oder ein vergrößerter

linksatrialer Volumenindex (LAVI). Der E/e'-Messwert im Gewebe-Doppler ist der Goldstandard zur nicht-invasiven Beurteilung der diastolischen Funktion und der linksventrikulären Füllungsdrücke (Nagueh et al., 2016; Paulus et al., 2007). Die E-Welle ist hierbei die maximale Geschwindigkeit der frühdiastolischen, passiven LV-Füllung (Mitraleinstrom), e' die frühdiastolische Mitralringgeschwindigkeit (Genger und Binder, 2014). In Relation zu höheren E/e'-Werten stehen höheres Alter, weibliches Geschlecht, erhöhte Pulsdruckwerte, niedrigere Herzfrequenz in Ruhe, chronotrope Inkompetenz und die Einnahme von Betablockern (Edelmann et al., 2013). Ebenso kann eine Echokardiographie unter Belastung durchgeführt werden. Diese Methode zeigte eine Genauigkeit von 78 %, um eine HFpEF während der Stressuntersuchung zu diagnostizieren, sofern E/e' und die trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit als Parameter kombiniert wurden (Belyavskiy et al., 2019).

Laut ESC stellen auch erhöhte natriuretische Peptide im Labor Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion dar. Sie werden bestimmt für Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrollen und Prognoseabschätzungen. NT-proBNP ist das biologisch inaktive Signalpeptid, das äquimolar mit dem biologisch aktiven Gegenstück, dem B-typ natriuretischen Peptid (BNP), vom linken Ventrikel bei myokardialen Wandstress sezerniert wird. Bei hämodynamischer Überlastung des Herzens wirkt das BNP vasodilatatorisch entgegen und fördert die Natriuresis und hemmt das aktivierte Renin-Aldosteron-Angiotensin-System. Typischerweise ist die NT-proBNP-Konzentration bei Patienten mit schlechterer Prognose stärker erhöht (Weber, 2008). Auch erhöhtes Alter, Vorhofflimmern, geringere Herzfrequenz in Ruhe, chronotrope Inkompetenz, niedrigerer BMI, niedrigerer Hämoglobingehalt, Nierenfunktionsstörung sowie Betablocker- und Diuretika-Einnahme stehen in Verbindung mit erhöhten NT-proBNP-Werten (Edelmann et al., 2013). Gemessen wird die Konzentration der natriuretischen Peptide nach Blutentnahme aus Serum oder Heparin-Plasma mittels eines Immunoassays. NT-proBNP verfügt jedoch über eine längere Halbwertszeit im Blut als BNP und wird daher bevorzugt bestimmt.

1.9 Charakterisierung der vaskulären Funktion bei HFpEF

In dieser Analyse sollen nicht nur die echokardiographischen Parameter, die laut ESC Kriterien zur Diagnose einer HFpEF nötig sind, in Bezug auf die Leistungsfähigkeit berücksichtigt werden, sondern auch vaskuläre und metabolische Messwerte. Dies

könnte zur Identifizierung von HFpEF-Subgruppen beitragen und zur Entwicklung von Therapieansätzen, die den jeweiligen Subtypen bei der Symptomlinderung helfen.

Zu den peripher vaskulären Parametern dieser Analyse zählen Werte aus der Testung der Pulswellengeschwindigkeit mittels SphygmoCor® und dem endothelialen Funktionstest mittels EndoPAT™. Beide Tests stellen etablierte und validierte Messmethoden dar (Hwang et al., 2014; Bonetti et al., 2004).

Es wurde gezeigt, dass chronische arterielle Gefäßwandsteifigkeit bei Hypertonie zu verschlechterter systolischer und diastolischer Funktion des Myokards führt (Hwang et al., 2012). Ferner ist erhöhte arterielle Steifigkeit mit erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck assoziiert (Lüers et al., 2017). Desai et al. (2009) haben festgestellt, dass HFpEF-Patienten im Vergleich zur gesunden und zur hypertensiven Kontrollgruppe ohne HF eine erhöhte aortale Steifigkeit hatten und dass diese Abweichungen durch anormale ventrikulär-vaskuläre Kopplung bedingt sein könnten. Somit bleibt der Zusammenhang zwischen HFpEF und erhöhter Gefäßsteifigkeit näher zu erforschen.

Die endotheliale Funktion von Mikrogefäßen ist bei HFpEF ebenfalls beeinträchtigt und korreliert mit schlechterer Leistungsfähigkeit bei diesen Patienten (Borlaug, Olson, et al., 2010; Gevaert et al., 2017). Bei der endothelialen Dysfunktion handelt es sich um einen Zustand, in dem sich das Gleichgewicht zwischen vasodilatatorischen, anti-inflammatorischen und anti-thrombotischen Faktoren auf der einen Seite und vasokonstriktorischen, entzündlichen und thrombotischen Faktoren auf der anderen Seite zugunsten letzterer verschiebt (Gevaert et al., 2017). Dies geschieht aufgrund von gesteigertem oxidativem Stress, der durch Rauchen und Komorbiditäten wie Fettleibigkeit, Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus hervorgerufen wird. Ein funktionsfähiges Endothel ist jedoch notwendig, um eine Erhöhung der Muskelperfusion und die Sauerstoffdiffusion während einer körperlichen Belastung zu gewährleisten (Sarelius und Pohl, 2010). Somit kann eine endotheliale Dysfunktion den kapillären Sauerstoffpartialdruck und damit die Leistungsfähigkeit limitieren (Hirai et al., 2015).

1.10 Charakterisierung der metabolischen Funktion bei HFpEF

Der Stoffwechsel hat ebenfalls einen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit bei HFpEF; daher berücksichtigt diese Analyse auch metabolische Parameter. Kardiale Inflammation spielt bei HFpEF eine wichtige Rolle, weil sie ein Auslöser von extrazellulärem Remodeling und Fibrose ist (Westermann et al., 2011). Neben einem erhöhten Ruhetonus der Kardiomyozyten ist auch der erhöhte oxidative Stress ein Merkmal von

HFpEF (van Heerebeek et al., 2012). Nicht nur periphere Mechanismen, die die Sauerstoffaufnahme in die Skelettmuskulatur behindern, sondern auch die Zusammensetzung und Masseabnahme der Muskulatur selbst, sind Faktoren, die die Leistungsfähigkeit im Rahmen von HFpEF beeinträchtigen (Bekfani et al., 2016). Ebenfalls wurde eine Korrelation zwischen altersbedingten Änderungen der Körpermasse und linksventrikulärer Elastizität bzw. mit der Zeit steigender Steifheit festgestellt, besonders bei Frauen (Borlaug et al., 2013). Körperzusammensetzung und entzündliche Veränderungen bei Komorbiditäten wie Adipositas und Diabetes mellitus scheinen also ebenfalls Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der Patienten zu haben (Gupte und Hamilton, 2016).

Es wird nach wie vor nach einer Gruppe von metabolischen Faktoren und Biomarkern gesucht, die mit Herzinsuffizienz und der damit einhergehenden eingeschränkten Leistungsfähigkeit korrelieren. Hier wurden als metabolische Einflussgrößen Parameter aus der körperlichen Untersuchung (BMI und Taille-Hüft-Quotient) und aus den Blutproben beleuchtet. Die erhobenen Laborparameter sind repräsentativ für Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörung, Diabetes mellitus oder Adipositas. Ebenso wurde die Körperzusammensetzung der HFpEF-Patienten mittels Luftverdrängungsplethysmographie (BODPOD®) ermittelt. Die Genauigkeit der Messergebnisse wurde in einigen Studien validiert (Fields et al., 2015; Greer et al., 2016; Noreen und Lemon, 2006).

2. Fragestellung der Arbeit

Die Leistungslimitierung im Rahmen der HFpEF stellt ein multifaktorielles Geschehen dar. Die vorliegende Analyse teilte nun erstmalig potentielle Einflussfaktoren auf die Leistungsfähigkeit in drei Kategorien auf, so dass nicht nur kardiale, sondern auch vaskuläre und metabolische Parameter untersucht wurden. Diese wurden untereinander auf Tauglichkeit als Prädiktoren verglichen. Eine solche verbesserte Kategorisierung der Patienten mit HFpEF in phänotypische Subtypen soll das Ansprechen auf spezifische Therapieansätze erhöhen, da der bisherige „one size fits all“-Ansatz bei HFpEF zu keinem Erfolg geführt hat (Shah et al., 2014). Risikopatienten sollten rechtzeitig identifiziert werden können, damit schnellstmöglich passende, auch präventive Schritte eingeleitet werden können, um die Symptomatik der reduzierten Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität verbessern zu können. Diese Patienten sollten regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zugeführt werden, um individuell abgestimmt therapeutisch aktiv

werden zu können. In dieser Analyse sollte herausgearbeitet werden inwiefern relevante Parameter (kardial, vaskulär, metabolisch) prädisponierend für die Leistungsfähigkeit der Betroffenen sind. Würde die Leistungsfähigkeit z.B. hauptsächlich durch vaskuläre Pathologien beeinflusst sein und die kardialen Parameter zeigten kaum eine Assoziation, sollten Therapiestrategien das vaskuläre (und nicht primär das kardiale) System adressieren, um die Leistungsfähigkeit zu steigern.

Dabei sollte zwischen drei Formen der Leistungsfähigkeit unterschieden werden: maximale, submaximale und subjektive Leistungsfähigkeit. Folgende Fragen wurden differenziert betrachtet:

- Welche Parameter und Risikofaktoren beeinflussen die verschiedenen Formen der Leistungsfähigkeit? Zum Beispiel, welche Faktoren (kardial, vaskulär, metabolisch) beeinflussen die Leistungsfähigkeit im Alltag, d.h. welche bestimmen die submaximale Leistungsfähigkeit?
- Inwiefern spiegelt das subjektive Empfinden der Patienten bezüglich ihrer Einschränkung die gemessenen Parameter aus den Untersuchungen wider?

Die Hypothese der vorliegenden Untersuchung war, dass sich die Kohorte in mehrere phänotypische Gruppen unterteilen lässt, zwischen denen es auch Überschneidungen bezüglich der Einflussfaktoren auf die Leistungsfähigkeit gibt. Außerdem wurde erwartet, dass die subjektive Belastbarkeit eher die Ergebnisse der submaximalen Leistung widerspiegelt als die der maximalen, da diese im Alltag relevanter und somit bei den Patienten präsenter ist.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv für die Analyse

Die Analyse wurde anhand von 92 Patienten aus dem Kollektiv der German HFpEF Study durchgeführt. Bei der German HFpEF Study handelt es sich um eine explorative Kohortenstudie, deren Ziel es ist, 500 symptomatische Patienten mit HFpEF über einen Zeitraum von vier Jahren einzuschließen, umfassend zu phänotypisieren und nachzubeobachten.

Entsprechend der ESC Empfehlung erfüllt die gesamte Kohorte die drei obligatorischen Parameter für die Diagnose einer HFpEF:

alle Patienten haben

- Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion (eine Hypertrophie des linken Ventrikels und somit einen erhöhten LVMI, einen hohen Füllungsindex/Relaxationsstörung

(E/e') oder einen vergrößerten linken Vorhof (LAVI)) und erhöhte natriuretische Peptide im Labor,

- Symptome und Zeichen von Herzinsuffizienz und
- eine erhaltene systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF \geq 50 %).

Insgesamt leiden alle Patienten unter eingeschränkter Leistungsfähigkeit, welche nicht allein durch Trainingsmangel zu erklären ist.

Die Einschlusskriterien für die German HFpEF Study sind:

- Schriftliche Einverständniserklärung
- Alter \geq 18 Jahre
- LVEF \geq 40 % (wobei für diese Analyse nur Patienten mit LVEF \geq 50 % eingeschlossen wurden)
- NYHA \geq II
- NT-proBNP $>$ 125 pg/ml

Und mindestens eins der folgenden Kriterien:

- a. E/e' \geq 13 und e' $<$ 9 cm/s (gemittelt aus lateral und septal)
- b. LAVI $>$ 34 ml/m²
- c. LVMI \geq 115 g/m² für Männer; LVMI \geq 95 g/m² für Frauen

Ausschlusskriterien sind:

- Fehlendes Einverständnis oder fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Terminale Niereninsuffizienz/Dialyse
- Myokardinfarkt (ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI)) innerhalb der letzten drei Monate
- Kardiale Operation/Intervention innerhalb der letzten drei Monate
- Perikarderkrankungen (nur wenn hämodynamisch relevant)

3.2 Methoden

Es wurde ein Screening der SAP Datenbank der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt, um Patienten zu identifizieren, die für die Aufnahme ins Register infrage kamen. Diese wurden angerufen und bei Interesse an der Teilnahme rekrutiert. Nach detaillierter Aufklärung durch einen Studienarzt erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung seitens der Patienten.

Zu Beginn der Untersuchungen wurden ausführliche Anamnesegespräche mit den Patienten geführt, in denen Krankengeschichte, Vorerkrankungen und Symptome und

Zeichen von Herzinsuffizienz erhoben wurden. Es wurde Blut abgenommen und Gewicht, Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang sowie der Blutdruck in Ruhe gemessen.

Die folgenden Untersuchungen wurden zur Erhebung der Leistungsfähigkeit durchgeführt: Spiroergometrie mittels Fahrradergometer (CPET), 6-Minuten-Gehtest und Beantwortung von validierten Fragebögen. Die maximale Leistungsfähigkeit wird anhand des peakVO₂-Wertes gemessen, die submaximale Leistungsfähigkeit anhand des ATVO₂-Wertes und der Gehstrecke im 6-MWT und die subjektive Leistungsfähigkeit am Gesundheitsfragebogen Short Form 36 (SF-36).

3.2.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie (cardiopulmonary exercise testing, CPET) ist eine verbreitete und valide Methode zur Objektivierung der Leistungsfähigkeit von Probanden. Dieses diagnostische Verfahren beurteilt mittels Atemgasmessung während körperlicher Belastung zuverlässig das kardiale und pulmonale System. CPET ermöglicht eine präzise Bestimmung der aeroben und anaeroben Kapazität. Während der stetig ansteigenden Belastung werden über eine Atemmaske drei Parameter gemessen: der Sauerstoff- (O₂), der Kohlendioxidgehalt (CO₂) und das Volumen der ausgeatmeten Luft. Auch Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrokardiogramm (EKG), Atemfrequenz und die aktuelle Belastungsstufe (in Watt) werden während der Atemgasmessung kontinuierlich protokolliert. Anhand dieser Variablen können weitere wichtige Parameter errechnet werden (Tab. 2).

Tab. 2: Gemessene und errechnete Parameter in der Spiroergometrie
nach Wasserman et al. (1994)

Gemessene Parameter	Errechnete Parameter
Sauerstoffkonzentration des Atemgases	Atemminutenvolumen (V_E)
Kohlendioxidkonzentration des Atemgases	Sauerstoffaufnahme (VO_2)
Atemzugvolumen	Kohlendioxidabgabe (VCO_2)
Atemfrequenz	Maximaler Respirationsquotient (RER)
Herzfrequenz	Sauerstoffaufnahme beim aerob-anaeroben Übergang ($ATVO_2$)
Blutdruck	Maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max})
EKG	Höchste Sauerstoffaufnahme für die gegebene maximale Anstrengung während des Tests ($peakVO_2$)
Sauerstoffsättigung	Atemäquivalente (V_E/VO_2 , V_E/VCO_2)
Belastungsstufe (Watt)	Ventilatorische Effizienz (V_E/VCO_2 slope)
Untersuchungszeit	Tidalvolumen (V_T)
	Herzfrequenzreserve (HRR)
	Atemreserve (BR)
	Totraumventilation (VD/V_T)
	Sauerstoffpuls
	Endtidaler O_2 - und CO_2 -Partialdruck
	u.a.

Dies ermöglicht die Analyse der Reaktionen von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel auf die Anstrengung (Wonisch et al., 2003). Die Belastung erfolgt in der Regel mittels Fahrradergometer oder Laufband nach vordefiniertem Protokoll (Stufe/Rampe). Die Testresultate werden in einer sog. 9-Felder-Grafik nach Wasserman wiedergegeben. Bei dieser Darstellung geben einzelne Felder Informationen zu verschiedenen Organbereichen (Kroidl et al., 2007). Mit der Auswertung und Interpretation der Messdaten können Rückschlüsse auf kardiale oder pulmonale Erkrankungen bzw. Limitationen gezogen werden. Eventuell liegen auch Störungen der Atemmuskulatur oder neurologische Beeinträchtigungen vor. Im Rahmen von solchen klinischen Differentialdiagnosen (z.B. Herzerkrankung oder respiratorische Gasaustauschstörung als Ursache für Dyspnoe bei Belastung) ist die Spiroergometrie auch hilfreich bei der Therapieentscheidung. Informationen über die Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie im Rahmen von Herzinsuffizienz werden auch zur

Risikoabschätzung vor Operationen, zur Prognoseeinschätzung oder bei der Beurteilung von Medikations- oder Trainingserfolgen gesammelt (Kroidl et al., 2007). Absolute Kontraindikationen der Spiroergometrie sind u.a. akuter Herzinfarkt vor weniger als fünf Tagen, instabile Angina pectoris, entzündliche Herzerkrankung, dekompensierte Herzinsuffizienz, akute Lungenembolie und nicht kontrolliertes Asthma (Kroidl et al., 2007). Anhand von Ausbelastungskriterien oberhalb der Dauerleistungsgrenze, welche anhand des abgeatmeten CO₂ als Zeichen der notwendigen Pufferung des während der Belastung vermehrt anfallenden Laktats definiert werden, kann die Validität der Untersuchung im Sinne einer Ausbelastung einschließlich der späteren Bestimmung der ventilatorischen anaeroben Schwelle gesichert werden (Wonisch et al., 2003).

Die Untersuchungen wurden mit dem Spiroergometer MetaLyzer® 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) durchgeführt. Dies ist ein „breath-by-breath“ System, mit dem für jeden Atemzug die CO₂-Abgabe und die O₂-Aufnahme errechnet werden kann. Die aufgenommenen Daten wurden direkt während der Messung mittels der Software MetaSoft® Studio (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) auf einem PC-Monitor angezeigt. Vor jeder Untersuchung wurde das Gerät kalibriert, indem der Volumen- und Gasanalysator geeicht wurde. Dabei wurden Temperatur, Luftdruck und relative Luftfeuchtigkeit berücksichtigt. Das genutzte Fahrradergometer (Sitzergometer ec3000e, custo med GmbH, Ottobrunn, Deutschland) wurde vor jeder Untersuchung individuell so auf die Größe des Patienten eingestellt, dass das Bein am entferntesten Punkt auf der Pedalumlaufbahn nicht vollständig gestreckt war. Das Spiroergometer gab die zu erbringende Sollleistung vor. Nach Eingabe der Körpergröße und des Körpergewichts der Patienten in das Programm, wurden ihnen die EKG-Elektroden auf den Oberkörper geklebt, die Blutdruckmanschette wurde an den linken Oberarm und das Pulsoxymeter an den Zeigefinger der rechten Hand angelegt. Die Patienten bekamen eine Gasaustauschmaske aufgesetzt, die am Kopf fixiert und auf Dichtigkeit überprüft wurde und mit dem Gasanalysemodul verbunden war, während die Nase mit einer Nasenklammer verschlossen wurde. Der Untersuchungsablauf wurde den Patienten erklärt und sie konnten sich kurzzeitig an die Atemmaske und das Radfahren bei null Widerstand gewöhnen. Es wurde eine Lungenfunktionsmessung (Spirometrie) durchgeführt. Der maximale Respirationsquotient (Respiratory Exchange Ratio, RER) sollte bei Beginn der Untersuchung < 1,0 sein und das Atemminutenvolumen bei einer regelmäßigen Rate zwischen 10-15 l/min liegen. Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung wurden ebenfalls bestimmt.

Die praktische Durchführung der Spiroergometrie lässt sich in drei Phasen unterteilen: Ruhephase, Belastungsphase und Erholungsphase bzw. Nachbelastung. In der Ruhephase wurden der Gasaustausch und genannte Parameter ohne körperliche Belastung für mindestens drei Minuten gemessen, um die Ausgangswerte des Patienten zu erfassen. Es wurde ein Stufenprotokoll befolgt, welches die Belastungsphase bei 20 Watt startete und die Arbeitslast um 10 W/min steigerte. Während der steigenden Belastung sollte die Pedalgeschwindigkeit konstant bei 60 Umdrehungen pro Minute (RPM) gehalten werden (Trittfrequenz von 55-65 RPM galt als akzeptabel). Bevor die jeweilige Belastungsstufe verändert wurde, wurde ein EKG mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s geschrieben. Die Vitalparameter wurden stetig mittels Pulsoxymetrie (Nonin Medical Inc., Plymouth, USA), minütlicher Blutdruckmessung (Tango M2 Stress BP, SunTech Medical, Morrisville, USA) und 12-Kanal-EKG (custo diagnostic, custo med GmbH, Ottobrunn, Deutschland) kontrolliert und überwacht, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.

Nach gewisser Zeit tritt der Erschöpfungszustand ein. Die Patienten wurden unter Berücksichtigung der Abbruchkriterien bis zur tolerierten Maximalbelastung motiviert. Am Ende der Belastung sollte ein RER $> 1,05$ erreicht sein, um das Kriterium der maximalen Ausbelastung zu erfüllen. Der RER errechnet sich, indem VCO_2 durch VO_2 dividiert wird und entspricht annähernd dem respiratorischen Quotienten. Durch übermäßige Kohlendioxidproduktion sowohl während der Belastungsphase als auch direkt danach oder während Hyperventilation steigt der RER auf Werte größer als 1. Dies markiert einen Zustand, in dem der Atemgasaustausch nicht mehr mit dem Gewebestoffwechsel und dem vermehrten Anfallen von Endprodukten mithalten kann. Somit können beim CPET ungenügender Leistungsaufwand seitens des Patienten (bei einem RER von $< 1,0$), Fettleibigkeit oder pulmonale Anomalitäten als Gründe für die Belastungsintoleranz ausgeschlossen werden (Shah et al., 2014). Als weitere Kriterien zur vollen Ausbelastung galten ein steigender RER nach Abbruch der Belastung, eine Herzfrequenz von 90 % der maximalen Herzfrequenz (anhand der Faustformel: 220 minus Lebensalter) oder ein Borg-Wert > 17 (Tab. 3). Alle Patienten waren nach mindestens einem dieser Parameter voll ausbelastet.

Tab. 3: 15-Punkte-Borg-Skala
aus Kroidl et al. (2007)

6	Keine Anstrengung
7	
	Extrem leicht
8	
9	Sehr leicht
10	
11	Leicht
12	
13	Etwas schwer
14	
15	Schwer
16	
17	Sehr schwer
18	
19	Extrem schwer
20	Maximale Anstrengung

Die Belastungsphase wurde abgebrochen sofern der Patient eines der folgenden Abbruchkriterien erfüllte: schwere Erschöpfung oder Beinmüdigkeit, Blutdruckabfall über zwei Messungen, pektanginöse Beschwerden, extreme Dyspnoe, drei oder mehr ventrikuläre Extrasystolen in Folge bzw. jeder Zustand, der nach Ermessen der Versuchsleitung gefährlich für den Patienten sein könnte.

Der für unsere Analyse wichtige Parameter der maximalen Leistungsfähigkeit, peakVO_2 , beschreibt die maximale Sauerstoffaufnahme für die gegebene maximale Anstrengung während des Tests, wenn vor der Erschöpfung kein Plateau erreicht wurde und mit Steigerung der Belastung ein weiterer Anstieg der Sauerstoffaufnahme möglich wäre (Wasserman et al., 1994). Dies kommt z.B. vor, wenn der Testabbruch aufgrund von muskulärer Erschöpfung, Atemnot oder Brustschmerz stattfindet. Ein Plateau wird nur erreicht, wenn die maximale Sauerstoffaufnahme vor der Erschöpfung einsetzt, d.h. dass eine weitere Intensitätssteigerung der Belastung keine weitere Zunahme der Sauerstoffaufnahme bewirken würde (Abb. 2). Meistens kommen sich die beiden Werte jedoch sehr nahe. Eine deutliche maximale Leistungsminderung bei HFpEF kann im CPET objektiv als reduzierter Spitzenwert der Sauerstoffaufnahme (peakVO_2) gemessen

werden (Borlaug, 2014; Haykowsky et al., 2011). Für die korrekte Bestimmung von peakVO_2 ist eine volle Ausbelastung des Patienten Voraussetzung.

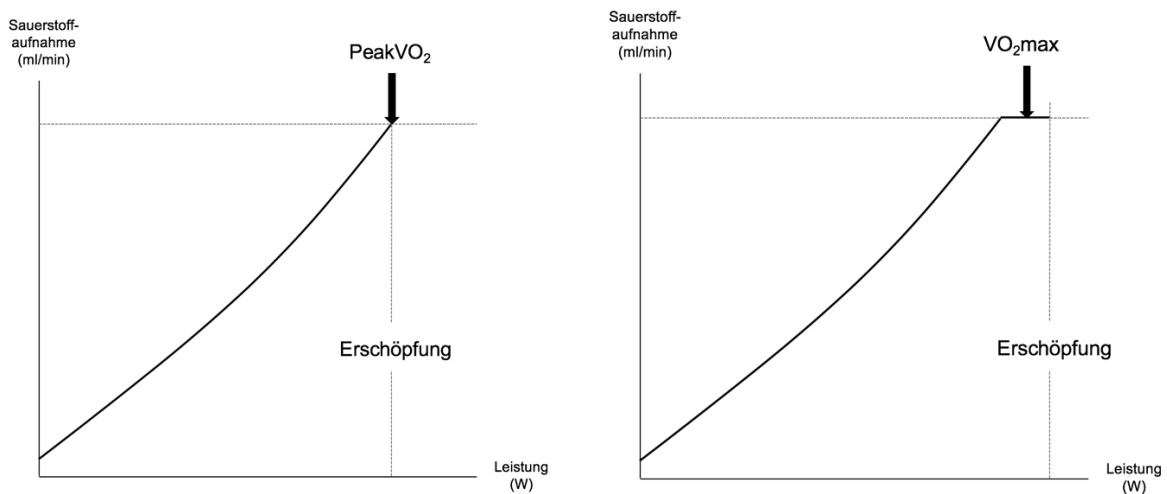


Abb. 2: Unterschied zwischen peakVO_2 und VO_2max
modifiziert nach Zoladz und Grassi (2012)

Nach dem Testabbruch beginnt die Erholungsphase. Hier wird die gesteigerte Sauerstoffaufnahme kurzfristig fortgeführt, um das Sauerstoffdefizit auszugleichen. Dann wird die Sauerstoffaufnahme langsam wieder auf das Ausgangsniveau gesenkt und der Ausgangszustand des Stoffwechsels wird wiederhergestellt.

Für ein bis zwei Minuten nach der aktiven Belastung sollte der Patient bei null Widerstand des Ergometers weiter locker die Pedale treten und dann aufhören. Die Maske wurde auch während der Erholungsphase von mindestens drei Minuten weiter getragen (Abb. 3). Ein letztes Mal wurden Herzfrequenz, Blutdruck und ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet. Die Patienten gaben ihr subjektives Belastungsempfinden anhand der Borg-Skala (Tab. 3) an.

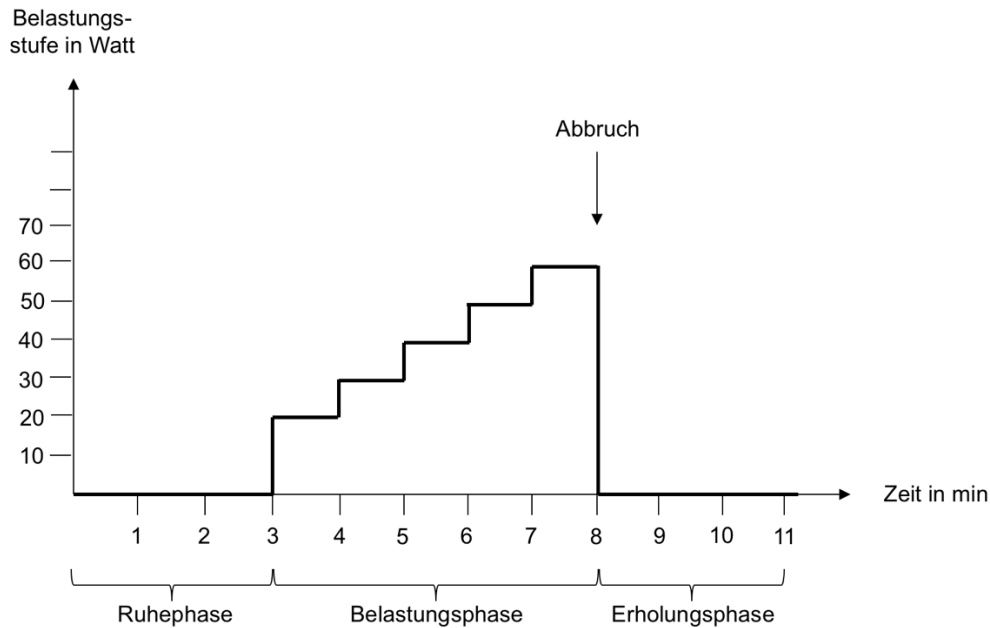


Abb. 3: Beispiel eines Belastungsprotokolls mit Abbruch der Belastung bei 60 W

Die metabolische Einheit wurde so programmiert, dass folgende „breath-by-breath“ und 10-Sekunden-Mittelwerte während der Ruhe-, Belastungs- und Erholungsphase ermittelt wurden:

- Verstrichene Zeit (Markierung des Starts der Belastungs- und der Erholungsphase)
- Arbeitslast (Watt)
- VO_2 (Sauerstoffaufnahme, ml/min)
- VO_2/kg (Sauerstoffaufnahme, ml/min/kg)
- VCO_2 (Kohlendioxidproduktion, ml/min)
- RER (respiratorische Austauschrate)
- Herzfrequenz (Schläge pro Minute)
- V_E (Atemminutenvolumen)
- V_E/VCO_2 (Atemäquivalent)
- V_E/VO_2 (Atemäquivalent)
- VT (Tidalvolumen)

Aufgrund der Präzision der Spiroergometrie wird diese Messmethode häufig herangezogen, um Physiologie und Ätiologie der Belastungsintoleranz bei Herzinsuffizienz besser zu verstehen, da die maximale körperliche Einschränkung sowie das Ansprechen auf Therapien, sei es ein Pharmazeutikum oder Leistungstraining, sehr

gut quantifiziert werden können. Ein weiterer Vorteil der Spiroergometrie ist, dass es eine etablierte und objektivierbare Methode ist und es große Datenbanken zum Vergleich von Testresultaten gibt. Die Nützlichkeit des kardiopulmonalen Belastungstests wurde sowohl bei Patienten mit HFrEF als auch mit HFpEF bewiesen (Balady et al., 2010; Guazzi et al., 2005; Haykowsky und Kitzman, 2014).

3.2.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) ist ein submaximaler Belastungstest und ein valides Mittel, um Leistungsfähigkeit und Prognose von Patienten mit HF einzuschätzen (Guyatt et al., 1985). Während dieses Tests soll die zu untersuchende Person innerhalb von sechs Minuten so weit wie möglich gehen. Der 6-MWT wurde auf einem ebenen, langen und geraden Flur in der Clinical Research Unit des Virchow Klinikums durchgeführt. Die Patienten hielten ein Messrad (Gottlieb Nestle GmbH, Dornstetten, Deutschland) in der Hand, das die gelaufenen Meter misst, und wurden aufgefordert dieses während der 6-minütigen Testdauer vor sich her zu schieben. Nach Instruktion wurde das Startsignal gegeben und die Testleitung erteilte in regelmäßigen Abständen verbale Zusprüche sowie alle zwei Minuten eine Zeitangabe. Die Patienten bestimmten selbst das Tempo und konnten, falls nötig, Pausen einlegen, wobei die Zeit auf der Stoppuhr nicht angehalten wurde. Die beobachtende Person lief die Strecke nicht mit, um die Patienten nicht aus ihrem Laufrhythmus zu bringen bzw. die Geschwindigkeit zu beeinflussen. Nach exakt sechs Minuten sollten die Patienten das Gehen beenden und die Laufstrecke wurde vom Gerät abgelesen. Im Anschluss wurden erneut Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und die Borg Skala wie bei der Spiroergometrie abgefragt. Episoden wie Schwindel, Angina pectoris, schwere Dyspnoe, Müdigkeit oder Synkope wurden notiert. Dies galt auch für einen verfrühten Abbruch und Grund hierzu.

3.2.3 Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36)

Der SF-36 Gesundheitsfragebogen ist das Standardinstrument zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen subjektiven Lebensqualität (Bullinger und Kirchberger, 1998). Der Fragebogen ist unspezifisch für Krankheit, Alter oder Geschlecht. Er besteht aus 36 Items und umfasst acht Domänen der individuellen Gesundheitsauffassung in den vergangenen vier Wochen:

- 1 - Körperliche Funktionsfähigkeit
- 2 - Körperliche Rollenfunktion

- 3 - Körperliche Schmerzen
- 4 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- 5 - Vitalität
- 6 - Soziale Funktionsfähigkeit
- 7 - Emotionale Rollenfunktion
- 8 - Psychisches Wohlbefinden

Diese Komponenten des Fragebogens lassen sich den beiden Grunddimensionen körperliche (1-4) und psychische Gesundheit (5-8) zuordnen. Die Antwortskala reicht von ‚ja‘/‚nein‘-Entscheidungen über fünf Abstufungen von ‚trifft ganz zu‘ bis ‚trifft gar nicht zu‘ bis zu sechsstufigen Kategorien von ‚immer‘ bis ‚nie‘. Die Rohwerte werden in Zahlenwerte transformiert und addiert. Die mögliche Punktzahl reicht von 0 bis 100. Niedrige Skalenwerte deuten auf niedrige, hohe Werte auf eine bessere subjektive Lebensqualität hin.

3.2.4 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie in Ruhe wurde von einem erfahrenen und für das Protokoll geschulten Kardiologen durchgeführt. Dabei kam das Ultraschallsystem EPIQ 7G (Philips GmbH, Hamburg, Deutschland) zum Einsatz. Das standardisierte Protokoll war auf die Empfehlungen der American Society of Echocardiography abgestimmt. In Linksseitenlage des Patienten und gleichzeitiger EKG-Ableitung wurden Parameter zur Evaluierung der diastolischen Funktion erhoben, z.B. E- und A-Welle (Maximalgeschwindigkeiten des frühen (E) und späten (A) diastolischen Mitraleinstroms) und e' im Gewebedoppler.

Kardiales Remodeling wurde mit Parametern wie dem LVMI (nach der Devereux Formel berechnet) und dem LAVI untersucht. Die LVEF wurde nach Bestimmung der Volumina (linksventrikuläres enddiastolisches (EDV) und endsystolisches Volumen (ESV)) nach Simpson mit folgender Formel berechnet: $LVEF (\%) = [(EDV - ESV) / EDV] \times 100$.

Wenn die E/e'-Werte aus der Echokardiographie in Ruhe und die aus der Ruhemessung vor dem Belastungstest stark voneinander abwichen, wurden die beiden Ruhewerte gemittelt, um Ausreißer zu vermeiden.

An der Echokardiographie unter Belastung nahmen 53 Patienten des Kollektivs teil. Die Untersuchung wurde mithilfe eines Fahrradergometers (ergoline GmbH, Bitz, Deutschland) in halbliegender Position der Patienten und dem Ultraschallsystem EPIQ

7G (Philips GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Die Anlotungen durch den erfahrenen Kardiologen fanden in Rückenlage im apikalen Vier-Kammer-Blick statt. Zuerst fand eine Ruhe-Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und einigen echokardiographischen Parametern statt. Dann wurde die Belastungsphase eingeleitet, in der die Patienten bei 60 RPM und 25 W begannen die Pedale zu treten. Alle 3 Minuten wurde die Intensität um 25 W gesteigert. Die Teilnehmerzahl N sank bei der Belastungsechokardiographie stark ab (bei 25 W: N=53; 50 W: N=49; 75 W: N=28; 100 W: N=12; 125 W: N=2). Vor jedem Anstieg der Belastung, beim symptomlimitierten Abbruch und in der Erholungsphase wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Echokardiographie-Parameter gemessen. In dieser Analyse wurden die E/e'-Werte vor der Belastung, bei jeder Belastungsstufe und in der Erholungsphase aus der diastolischen Stressuntersuchung herangezogen.

3.2.5 Testung der Pulswellengeschwindigkeit mittels SphygmoCor®

Das SphygmoCor® System dient der Messung des zentralen Blutdrucks und der Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Die Untersuchungsmethode ist nicht-invasiv, schmerzlos und von kurzer Dauer. Der zentrale aortale Druckwellenverlauf wird von den Pulswellen der Brachialarterie abgeleitet, die aortale Pulswellengeschwindigkeit von den Carotis- und Femoralarterienpulsen. Die Pulswellen werden mit einem Tonometer gemessen. Aus der Analyse der aufgezeichneten Kurven gehen Parameter wie der zentrale systolische Blutdruck, der zentrale Pulsdruck und Augmentationsdruck und -index hervor.

Bei elastischen herznahen Gefäßen werden die großen Gefäßstämme mit jeder Systole passiv gedehnt und nehmen so Druck und Blutvolumen auf, um es in der Diastole wieder abzugeben und einen kontinuierlichen Blutstrom zu garantieren. Bei versteiften Gefäßen mit Verlust dieser Windkesselfunktion hingegen wird die Energie direkt in die Peripherie weiter geleitet. Die systolische Blutdruckkurve steigt schneller und stärker an.

Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein probates Mittel zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (Townsend, Wilkinson et al., 2015). Die Geschwindigkeit, mit der die Pulswelle im Körper von einem Messpunkt zum anderen benötigt, errechnet das Gerät nach dem Gesetz: $\text{Strecke } s / \text{Zeit } t = \text{Geschwindigkeit } v$. Eine hohe Pulswellengeschwindigkeit zwischen Arteria carotis und Arteria femoralis deutet auf eine steife Aorta hin, da die Druckwelle in einem versteiften Blutgefäß schneller voran schreitet als in einem elastischen (AtCor Medical Pty Ltd, 2016).

Der Augmentationsindex (Alx; Alx75: auf die Herzfrequenz korrigiert, 75 Schläge/min) ist ebenfalls ein Nachweis für arterielle Steifigkeit und ein Prädiktor für kardiovaskuläres Risiko. Die im Zuge der Systole generierte Druckwelle läuft entlang des arteriellen Gefäßbaums und wird an Stellen, die Widerstand bieten, wie z.B. an den Gefäßabgängen, reflektiert. Summieren sich solche Reflexionserscheinungen, entsteht eine retrograd laufende Welle, die den zentralen Blutdruck erhöht bzw. augmentiert. Dieser Vorgang ist in der Pulswellenkurve als zusätzliche Erhöhung des Pulsdruckes erkennbar (Abb. 4). Der Augmentationsindex stellt die Pulswellenreflexion dar und quantifiziert die zentrale Blutdruckerhöhung durch die reflektierte Pulswelle.

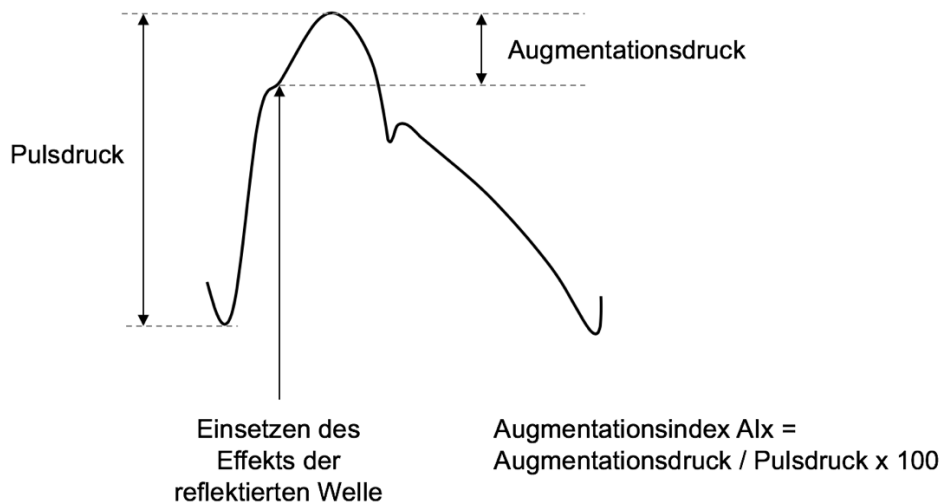


Abb. 4: Idealisierte zentrale aortale Pulswellenkurve

modifiziert nach Townsend, Black et al. (2015)

Augmentationsdruck: Addition der reflektierten Welle zum Pulsdruck; Augmentationsindex: % des Pulsdrucks aufgrund der reflektierten Welle

Zur Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsindex wurde das Gerät SphygmoCor® XCEL (AtCor Medical Pty Ltd, Sydney, Australien) verwendet. Nach dem Start der zugehörigen Software wurden die Patienten in eine flach liegende Position gebracht und die Blutdruckmanschette des Systems an deren linken Oberarm angelegt. Im Modus „PWA“ (pulse wave analysis) wurden zwei Messungen durchgeführt. Nun wurde der „PWV“ (pulse wave velocity) Modus ausgewählt und der Blutdruck der vorherigen Messung eingegeben. Das Gerät wurde nun statt an die Oberarmmanschette an die Femoralarterienmanschette angeschlossen und diese um den linken Oberschenkel des Patienten gelegt. Zuerst wurde die von der Pulswelle zurückgelegte

Strecke ermittelt und mit einem Maßband die Abstände sowohl von dem getasteten Carotispuls-Punkt (C) zum Jugulum (S) als auch vom Jugulum (S) zum Beginn der Femoralismanschette (fC) gemessen (Abb. 5). Die Werte (d_{sc} und d_{sfC}) wurden in die Software eingegeben und das Tonometer an den Carotispuls gehalten. Dieser Messstab wurde im rechten Winkel auf die Haut des Halses gesetzt und mit leichtem Druck direkt über dem stärksten zu fühlenden Carotispuls gehalten. Die Patienten sollten sich nicht bewegen und ruhig atmen. Wenn mindestens zehn Sekunden eines plausiblen Pulssignals aufgezeichnet wurden, erfolgte die Datenspeicherung und das Gerät ermittelte die individuelle Pulswellengeschwindigkeit. Ein vom Hersteller empfohlener Qualitätsindex von mindestens 80 % wurde stets erreicht.

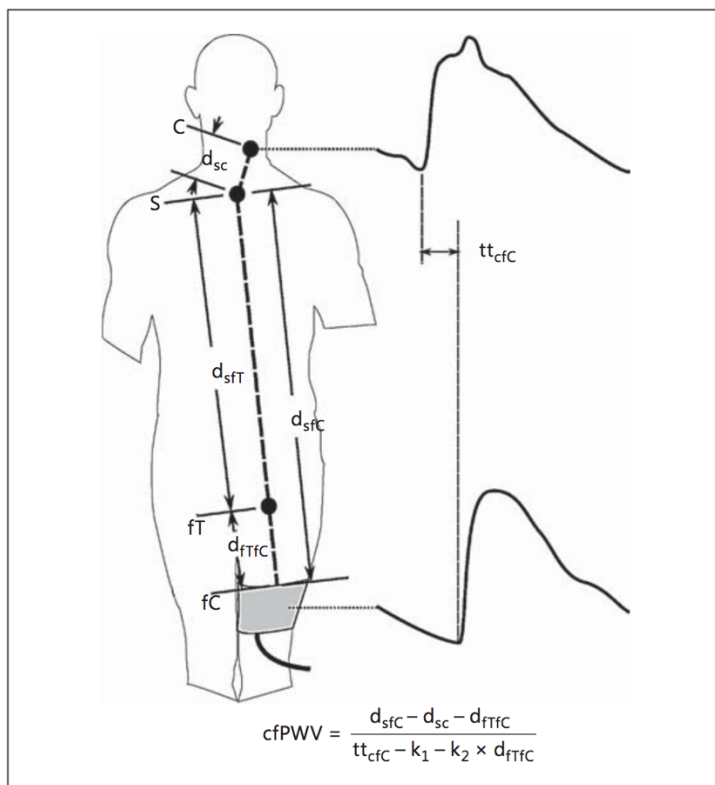


Abb. 5: Prinzip der Pulswellengeschwindigkeitsmessung (PWV) mittels SphygmoCor®
aus Butlin and Qasem (2016)

C: Carotispuls-Punkt; S: Jugulum; fC: Beginn der Femoralismanschette; d_{sc} und d_{sfC} : Abstände zwischen den Messpunkten; cfPWV: Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit; tt_{cfc} : Transitzeit der Pulswelle von Carotispuls-Punkt bis Femoralismanschette; k_1 und k_2 : Adjustierungen der Transitzeit

3.2.6 Endothelialer Funktionstest mittels EndoPAT™

Die Endothelfunktion der HFpEF-Patienten wurde mittels Fingerplethysmographie (EndoPAT™ 2000, Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel) getestet. Dabei wird geprüft, ob als Antwort auf eine fünfminütige Okklusionsphase der Oberarmarterie eine endothel-

induzierte Vasodilatation stattfindet. Diese reaktive Hyperämie stellt sich als Anstieg der Signalamplitude des peripheren arteriellen Tonus (Peripheral Arterial Tone, PAT®) dar, der über pulsierende Volumenänderungen in den Fingerkuppen gemessen wird (Abb. 6). Auch diese Untersuchung ist non-invasiv, benutzerfreundlich durchzuführen und etabliert sich als Standardmethode für den endothelialen Funktionstest. Mit PAT® kann das Risiko von kardiovaskulären Zwischenfällen gut vorhergesagt werden (Rubinshtein et al., 2010).

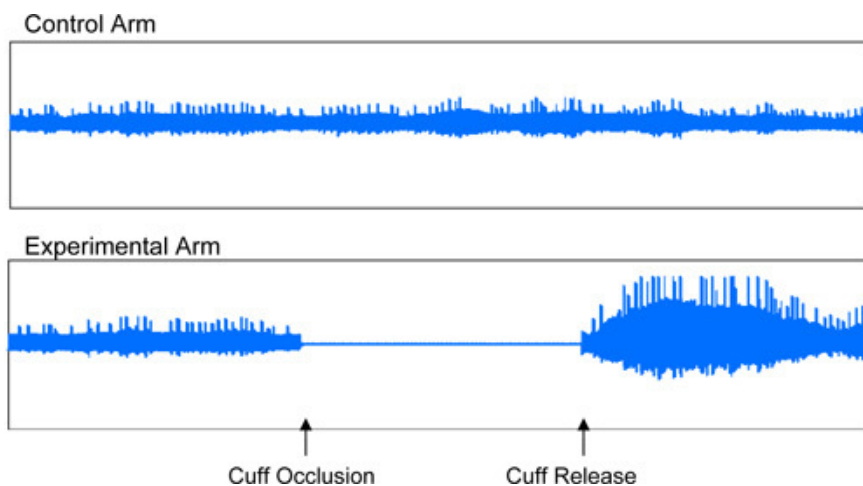


Abb. 6: PAT®-Signal bei normaler endothelialer Funktion mit reaktiver Vasodilatation / angestiegener Signalamplitude nach dem Aufheben der Okklusion
aus Axtell et al. (2010)
Kontrollarm (control arm) und Testarm (experimental arm) desselben Patienten und aufgezeichnete Signalamplituden vor der Okklusionsphase des Testarms, währenddessen (cuff occlusion) und nach Aufhebung der Okklusion (cuff release)

Die Patienten sollten sich in einem ruhigen und leicht abgedunkelten Untersuchungsraum auf eine Liege legen, um eine möglichst entspannte Atmosphäre für die Testung zu schaffen. Die Werte der Blutdruckmessung in Ruhe lagen aus der körperlichen Untersuchung bereits vor und wurden in die mitgelieferte EndoPAT™ Software eingespeist. Eine Blutdruckmanschette wurde für die spätere Okklusion an den rechten Oberarm des Patienten angelegt. Spezielle Bio-Sensoren wurden den Fingerkuppen der beiden Zeigefinger aufgesetzt, wobei die Arme locker auf zwei Auflagen neben dem Körper lagerten (Abb. 7). Es wurde darauf geachtet, dass die Kabel keinerlei Berührung zu Hand oder Arm hatten, um die Messergebnisse nicht zu verfälschen.

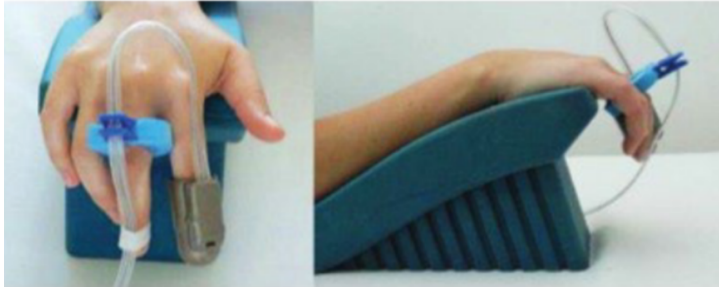


Abb. 7: Sensor-Positionierung bei EndoPAT™ Untersuchung
aus Yamaoka-Tojo (2017)

Die pneumatischen Gummikammern in den Sensoren wurden aufgepumpt, um einen optimalen Sitz und die Messung der Volumenänderung in den Fingerbeeren zu gewährleisten. Die Pulswelle (PAT®-Signal) beider Finger wurde eine Minute lang am Monitor verfolgt. Bei erfolgreicher Überprüfung des Signals und korrektem Sitz der Sensoren wurde die 5-minütige Baseline-Phase gestartet. Die Aufzeichnung dauerte an, als nach den ersten fünf Minuten die Blutdruckmanschette zügig auf mindestens 200 mmHg bzw. mindestens 60 mmHg über dem individuellen systolischen Ruheblutdruck aufgepumpt wurde. Der Timer für die Okklusionsphase lief für weitere fünf Minuten. Während dieser Zeit wurde die Nulllinie auf dem Monitor beobachtet und der Druck bei Bedarf erhöht, so dass keine Pulswelle erkennbar war. Nach exakt fünf Minuten wurde der Druck der Manschette abgelassen und die letzte Messphase über weitere fünf Minuten eingeleitet. Nach insgesamt 15 Minuten war die Untersuchung beendet.

Die Sensoren an der Fingerkuppe des nicht okkludierten Arms ermittelten die systemischen Tonusänderungen, die nicht durch die Ischämie bedingte reaktive Hyperämie zustande kamen. Der von der Software automatisch berechnete Vergleich zwischen Kontroll- und Testarm und zwischen Tonus vor und nach Okklusion in den peripheren Arterien ergibt den Reaktiven Hyperämie Index (RHI). Die Endoscores von Itamar auf der Basis der Arbeit von Bonetti et al. (2004) lauten wie folgt:

Optimales Endothel: $RHI > 2,00$

Normales Endothel: $RHI 2,00-1,68$

Geschädigtes Endothel: $RHI < 1,68$.

Ein niedriger RH Index im EndoPAT™ deutet auf eine endotheliale Dysfunktion hin (Abb. 8) und birgt ein höheres Risiko von kardiovaskulären Ereignissen (Akiyama et al., 2012). Auch auf die frühe koronare Arteriosklerose wurden Rückschlüsse gezogen: ein RHI von $< 1,35$ identifiziert mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 85 % Patienten mit koronarer endothelialer Dysfunktion (Bonetti et al., 2004).

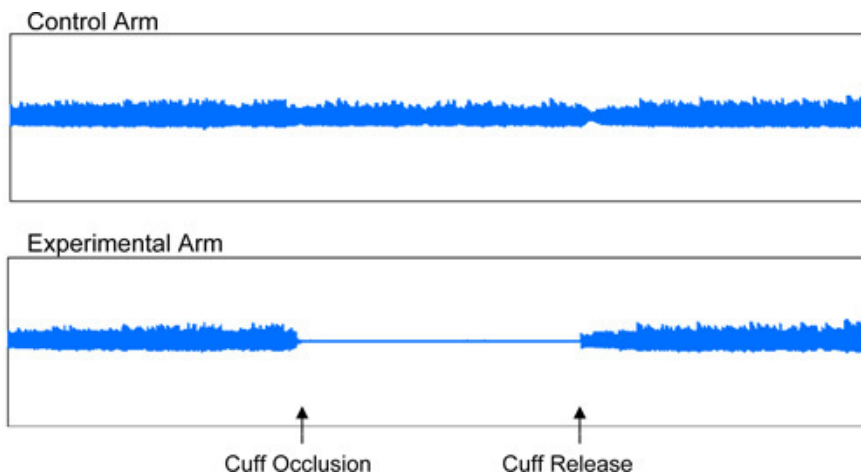


Abb. 8: endotheliale Dysfunktion mit schwächer ausgeprägter PAT®-Signalamplitude nach dem Aufheben der Okklusion
 aus Axtell et al. (2010)
 Kontrollarm (control arm) und Testarm (experimental arm) desselben Patienten und aufgezeichnete Signalamplituden vor der Okklusionsphase des Testarms, währenddessen (cuff occlusion) und nach Aufhebung der Okklusion (cuff release)

3.2.7 Labordiagnostik

Von jedem Patienten wurde nach einer standardisierten Blutabnahme in Ruhe sofort ein Basislabor bestimmt und die für diese Analyse herangezogenen Werte erhoben: NT-proBNP, HbA1c (glykiertes Hämoglobin A), LDL-Cholesterin (low density lipoprotein), Albumin, Kreatinin und C-reaktives Protein (CRP). Die Patienten sollten vor der Blutabnahme keine reichhaltige Mahlzeit zu sich genommen oder sich sportlich betätigt haben.

3.2.8 Körperzusammensetzungsmessung mittels Luftverdrängungsplethysmographie (BODPOD®)

Bei der Körperzusammensetzungsmessung mittels eines Luftverdrängungsplethysmographen liegt innerhalb von fünf Minuten eine exakte und komfortable Bestimmung der fettfreien Masse und des Körperfettanteils vor. Die nicht-invasive BODPOD® Messung basiert auf dem Prinzip der Ganzkörperdensitometrie und nutzt dabei die Luftverdrängung. Der BODPOD® besteht aus zwei getrennten Kammern, zwischen denen sich eine Membran befindet. Die hintere Referenzkammer hat ein festgesetztes, definiertes Volumen. In der vorderen Testkammer sitzt der Patient während der Untersuchung (Abb. 9). Zuerst wird die Körpermasse auf einer geeichten Waage gemessen. Hat der Patient im luftdicht verschlossenen BODPOD® Platz genommen, oszilliert die Membran für die Dauer des Tests und somit finden laufend

Druckänderungen sowohl in der Referenz- als auch der Testkammer statt. Diese Änderungen werden stetig in beiden Kammern gemessen. Die Volumenmessung des Probanden im BODPOD® ist möglich, da der Körper ein Luftvolumen verdrängt, das dem Körpervolumen gleicht.

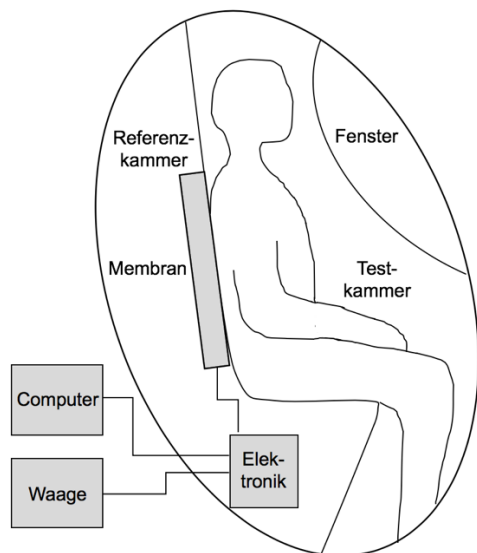


Abb. 9: Prinzip des BODPOD®
modifiziert nach Ningthoujam et al. (2016)

Mit diesen Werten wird die Körperdichte ermittelt: Dichte $\rho = \text{Masse } M / \text{Volumen } V$. Die Dichte von Fettmasse ist geringfügig kleiner als die von fettfreier Masse. Das thorakale Gasvolumen (TGV) wird gemessen oder anhand von Größe und Alter vorausberechnet und daraufhin von der Software die Körperzusammensetzung errechnet. (COSMED, 2017)

Die Qualitätskontrolle und Kalibrierung des BODPOD® (COSMED, Rom, Italien) wurde an jedem Messtag nach Herstellerangaben durchgeführt sowie vor jeder einzelnen Messung eine Kalibrierung mit dem Referenzzylinder vorgenommen. Die Patienten legten jeglichen Schmuck, ggf. Brille, und Kleidungsstücke bis auf die Unterwäsche ab und setzten eine zum System gehörende Schwimmkappe auf. Die durch die Software vorgeschriebenen Schritte wurden befolgt, wobei zunächst die Messung des Körpergewichts auf der zugehörigen Waage erfolgte. Danach nahmen die Patienten im BODPOD® Platz; sie sollten sich während der Messung nicht bewegen und ruhig atmen. Es wurden zwei Körperzusammensetzungsmessungen hintereinander durchgeführt, die pro Messung jeweils circa 45 Sekunden dauerte. Das thorakale Gasvolumen wurde

berechnet und eine Aktivitätsangabe des Patienten vom jeweiligen Messtag dokumentiert. Das Körpervolumen (in l), die Fettmasse (in kg und %) und die fettfreie Masse (in kg und %) wurden für die Analyse herangezogen.

3.3 Statistik

Für die deskriptive statistische Auswertung wurde die Analyse-Software SPSS Statistik 26 (IBM, Armonk, USA) verwendet. Die linearen Modelle und Grafiken wurden mit der Statistiksoftware R erstellt. Als Signifikanzniveau galt $\alpha = 5\%$ für zweiseitige Tests.

Zur Deskription der Kohorte wurden für messbare Größen die Mittelwerte inklusive Standardabweichung ermittelt. Absolute bzw. relative Häufigkeiten wurden für kategoriale Variablen angegeben. Für die Messwerte CRP, Kreatinin, NT-proBNP sowie RHI wurden der Median inklusive Quartile ermittelt, da es sich hier um Merkmale mit schiefer Merkmalsverteilung handelt.

Um eine Vorauswahl von Variablen für multiple Modelle zu treffen, wurden metrische Parameter der Kohorte auf Korrelationen geprüft. Die errechneten paarweisen linearen Korrelationskoeffizienten der vier Endpunkte peakVO₂, ATVO₂, 6-Minuten-Gehweg und der Körperfunktion aus dem SF-36 zeigten, dass peakVO₂ und ATVO₂ hoch korreliert ($R=0,81$) sind. Daher wurde peakVO₂ als Endpunkt für die maximale Leistungsfähigkeit benutzt und ATVO₂ nicht weiter als Endpunkt berücksichtigt und stattdessen der 6-Minuten-Gehtest als einziger Parameter für die submaximale Leistungsfähigkeit herangezogen. Die linearen Korrelationskoeffizienten für peakVO₂, 6-Minuten-Gehstrecke und Körperfunktion (SF-36) mit den anamnestischen, kardialen, vaskulären und metabolischen Parametern wurden berechnet und mittels Korrelationsplots dargestellt. Viele Variablen entfielen wegen sehr schwacher Korrelationen ($|R| < 0,3$). Mit den verbleibenden Variablen für jeden der drei verbleibenden Endpunkte wurde ein allgemeines lineares Modell erstellt. Für die Assoziation kategorialer Größen (z.B. Geschlecht, NYHA-Stadium) mit den Zielparametern (peakVO₂ etc.) wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Parameter mit geringer Assoziation wurden auch hier aussortiert. So wurden durch schrittweise Variablenselektion rückwärts anhand des minimalen Akaike Informationskriteriums (AIC) die Variablen für das finale Statistikmodell ausgewählt. Auf diese Weise wurden Faktoren, die relevante Assoziationen mit peakVO₂, der 6-Minuten-Gehstrecke und mit der Körperfunktion aufweisen, herausgefiltert. Von den multiplen Modellen wurden die Schätzwerte der Koeffizienten inklusive des

95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes gezeigt. Auf der Basis dieser Werte wurden horizontale Fehlerbalkendiagramme erstellt.

4. Ergebnisse

4.1 Baseline-Charakteristika

Im Untersuchungszeitraum von April 2016 bis September 2018 wurden 92 Patienten mit HFpEF in das Register eingeschlossen; 46 (50 %) von ihnen waren weiblich und das durchschnittliche Alter lag bei 73,2 Jahren ($\pm 7,9$ Jahre). 61 Patienten (66 %) fielen in die NYHA-Klasse II und 31 (34 %) in NYHA III. Der durchschnittliche peakVO₂-Wert lag bei 1190 ml/min, was auf das durchschnittliche Körpergewicht von 82,9 kg normiert einen Wert von 14,35 ml/min/kg ergibt. Im Schnitt wurden im 6-MWT 389 m (± 124 m) gelaufen. Der Score für physische Funktion aus dem SF-36 Fragebogen betrug im Mittel 50,8 ($\pm 27,5$) von erreichbaren 100 Punkten. 64 % der Patienten gaben Müdigkeit bzw. Leistungsschwäche als Zeichen der Herzinsuffizienz an. Die Vorerkrankungen sowie andere Baseline Charakteristika der Kohorte und die Ergebnisse der Leistungstests sind der folgenden Tabelle (Tab. 4) zu entnehmen:

Tab. 4: Baseline Charakteristika der Kohorte

	Mittelwert N Median	Std-Ab % [Quartile]
Demographisch		
Alter (Jahre)	73,2	7,90
Weibliches Geschlecht	46	50%
Körperliche Untersuchung		
Blutdruck syst. (mmHg)	137	22
Blutdruck diast. (mmHg)	80	11
Herzfrequenz (/min)	68	14
Risikofaktoren		
Diabetes mellitus	34	37%
Arterielle Hypertonie	85	92%
Hyperlipidämie	60	65%
Hyperurikämie	11	12%
Raucher		
ja	14	15%
ehemals	37	40%
nie	40	43%

Vorerkrankungen		
Koronare Herzkrankheit (KHK)	49	53%
Zustand nach Myokardinfarkt	31	34%
Vorhofflimmern (VHF)	56	61%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	10	11%
Cerebrovaskuläre Erkrankung	21	23%
Koronare Interventionen	40	43%
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	14	15%
Primäre pulmonale Hypertonie (PPHT)	8	9%
Nierenerkrankung	26	28%
Krankenhausaufenthalte aus kardio-vaskulären Gründen (in letzten 12 Monaten)		
0	34	38%
1	28	31%
2	16	18%
3	7	8%
4	2	2%
5	1	1%
7	1	1%
Symptome / Zeichen einer Herzinsuffizienz		
NYHA		
II	61	66%
III	31	34%
Ödeme	40	43%
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	9	10%
Nächtlicher Husten	14	15%
Müdigkeit / Leistungsschwäche	59	64%
Nykturie	66	72%
Aktuelle Medikamenteneinnahme		
ACE-Hemmer	37	40%
AT1-Rezeptorhemmer	45	49%
β-Blocker	77	84%
Schleifendiuretika	37	40%
Calcium-Antagonisten	32	35%
Statine	55	60%
ASS	33	36%
Vitamin-K-Antagonisten	18	20%
Insulin	13	14%
Orale Antidiabetika	21	23%

Spiroergometrie		
Maximale Herzfrequenz (/min)	106	24
Maximale Belastungsstufe (W)	83	31
PeakVO ₂ (l/min)	1,19	0,38
V _E /VCO ₂ slope	38,1	8,0
Maximaler Respirationsquotient / RER	1,00	0,09
ATVO ₂ (l/min)	0,81	0,21
6-Minuten-Gehtest		
Gehstrecke (m)	389	124
SF-36		
Physische Funktion	50,8	27,5

4.2 Zentral kardiale Parameter

Die zentral kardialen Parameter der Kohorte aus sowohl der Ruheechokardiographie als auch der Belastungsechokardiographie und der NT-proBNP-Blutwert sind in der folgenden Tabelle (Tab. 5) aufgeführt:

Tab. 5: Kardiale Parameter der Kohorte

	Mittelwert N Median	Std-Ab % [Quartile]
Kardiale Parameter		
NT-proBNP (ng/l)	544	[324, 986]
<i>Ruheechokardiographie</i>		
LVEF (%)	53,9	5,4
LAVI (ml/m ²)	47,7	13,7
LVMI (g/m ²)	115,0	25,6
E (cm/s)	87,8	28,3
A (cm/s)	72,8	25,0
E/A	1,33	0,73
e' mean (cm/s)	6,73	1,46
E/e'	13,5	5,00
<i>Belastungsechokardiographie</i>	Mittelwert	Std-Ab
E/e' in Ruhe	12,5	5,0
E/e' bei 25W	13,3	4,5
E/e' bei 50W	13,5	4,5
E/e' bei 75W	13,6	5,4
E/e' bei 100W	11,2	4,3
E/e' bei 125W	13,5	1,3
E/e' nach Belastung	12,5	5,1

4.3 Periphere vaskuläre Parameter

Die peripheren vaskulären Parameter der Kohorte sind Tab. 6 zu entnehmen:

Tab. 6: Vaskuläre Parameter der Kohorte

	Mittelwert N Median	Std-Ab % [Quartile]
Vaskuläre Parameter		
RHI	1,55	[1.36, 1.96]
PWV (m/s)	7,24	1,79
AIx75 (%)	28,1	12,9

4.4 Metabolische Parameter

Die metabolischen Parameter der Kohorte zeigt Tab. 7:

Tab. 7: Metabolische Parameter der Kohorte

	Mittelwert N Median	Std-Ab % [Quartile]
Metabolische Parameter		
Körpergewicht (kg)	82,9	17,5
Körpervolumen (l)	83,6	19,3
Fettmasse (kg)	35,2	13,8
Fettmasse (%)	41,0	9,4
Fettfreie Masse (kg)	49,0	10,4
Fettfreie Masse (%)	59,0	9,4
Body Mass Index / BMI (kg/m ²)	28,7	5,7
Taille-Hüft-Quotient / Waist-to-hip-ratio	0,94	0,09
Hämoglobin (mg/dl)	13,3	1,3
HbA1c (mmol/mol Hb)	6,03	0,90
LDL-Cholesterin (mg/dl)	108	40
Albumin (g/l)	42,5	3,5
Kreatinin (mg/dl)	1,00	[0.86, 1.19]
CRP (mg/dl)	2,2	[1.1, 5.9]

4.5 Korrelation von peakVO₂, ATVO₂, 6-Minuten-Gehstrecke und Körperfunktion

PeakVO₂ und ATVO₂ korrelieren stark (siehe Korrelationsplot Abb. 10, Feld 1). Die Messwerte liegen annähernd auf einer Diagonalen und der Korrelationskoeffizient R ist

sehr hoch ($R=0,81$). Aus diesem Grund wurde der $ATVO_2$ wie bereits erwähnt nicht weiter als Endpunkt der Analyse berücksichtigt.

Körperfunktion und Gehstrecke (als Parameter für submaximale Leistungsfähigkeit) korrelieren mit $R=0,59$ (Feld 6).

Die anderen Kombinationen der gemessenen Endpunkte weisen keine Korrelationen auf; weder korreliert $peakVO_2$ mit der Gehstrecke (Feld 2), noch mit der Körperfunktion (Feld 3) und auch $ATVO_2$ zeigt keine Korrelation zu Gehstrecke (Feld 4) oder Körperfunktion (Feld 5).

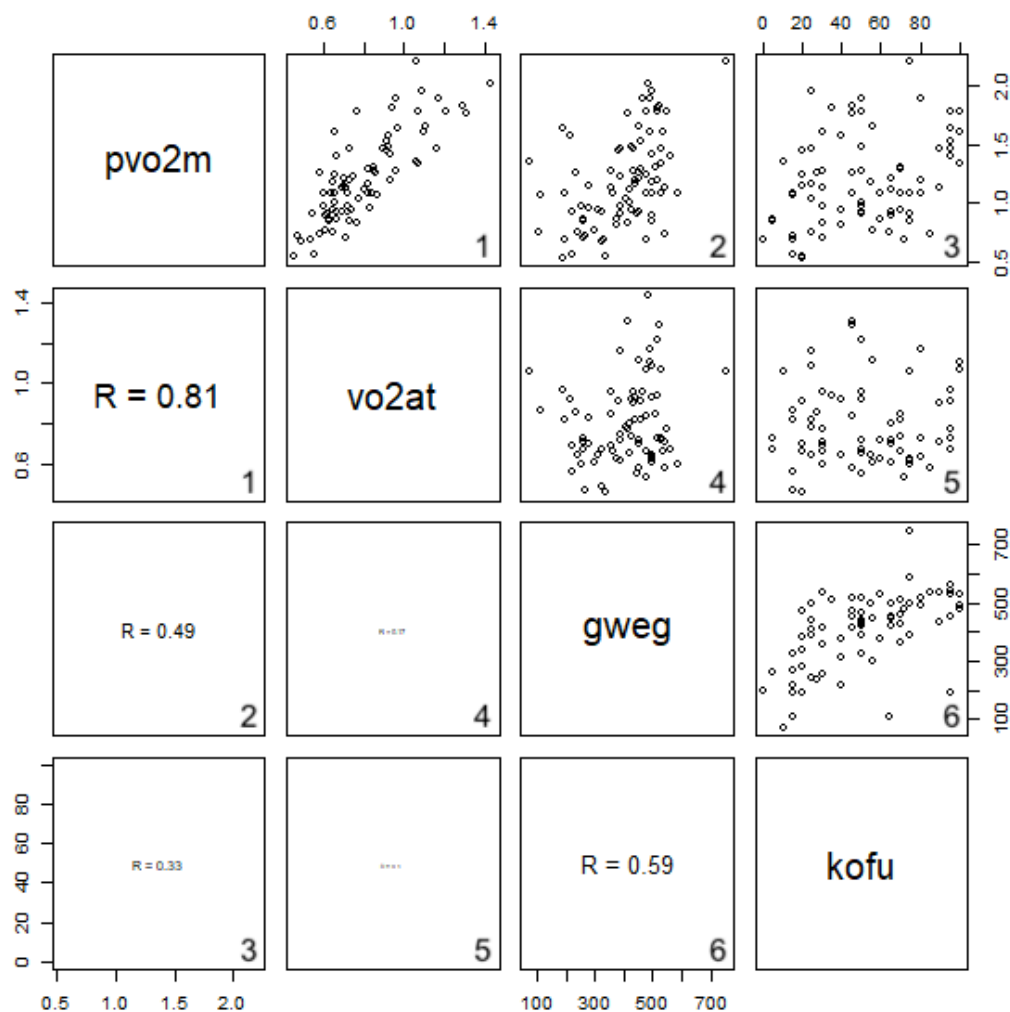


Abb. 10: Korrelationsplot von $peakVO_2$ ($pvo2m$), $ATVO_2$ ($vo2at$), Gehstrecke ($gweg$) und Körperfunktion ($kofu$)

In der Matrix sind sämtliche Korrelationskombinationen der vier Variablen untereinander als Streudiagramm mit dazugehörigem R-Wert / Korrelationskoeffizienten aufgezeigt, z.B.:

Feld 1: $peakVO_2$ und $ATVO_2$ -> $R = 0,81$

Feld 2: $peakVO_2$ und Gehstrecke -> $R = 0,49$

Feld 6: Gehstrecke und Körperfunktion -> $R = 0,59$

Die Skala von $peakVO_2$ reicht von 0,5 bis >2,0 l/min; $ATVO_2$ von 0 – 1,4 l/min; Gehstrecke von 100 – 700 m; Körperfunktion von Score 0 – 100.

Zunächst wurden bivariate Korrelationen mit den Endpunkten geprüft, um die schwachen Faktoren herausfiltern zu können. Anschließend flossen die Parameter mit stärkeren Korrelationen in die multivariaten Modelle ein. Die Parameter, die für die multiplen Modelle geprüft wurden, waren:

- Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Rauchen, NYHA-Stadium, Ödeme, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, nächtlicher Husten, Müdigkeit/Leistungsschwäche, Nykturie, KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, VHF, PAVK, cerebrovaskuläre Erkrankung, COPD, koronare Interventionen, PPHT, Niereninsuffizienz
- LVEF, LVMI, LAVI, E, A, e', E/e'
- RHI, Aix75, PWV
- Fettmasse in kg, Fettmasse in %, Körpervolumen, fettfreie Masse in kg, fettfreie Masse in %, BMI, Taille-Hüft-Quotient

4.6 Prädiktoren für maximale Leistungsfähigkeit

Assoziiert mit peakVO₂ als Parameter für maximale Leistungsfähigkeit waren in unserer Analyse die Parameter Geschlecht, NYHA, Müdigkeit/Leistungsschwäche, COPD, PAVK und PPHT. Nach dem Variablenausschluss von NYHA, Müdigkeit/Leistungsschwäche, COPD und PPHT anhand des AIC waren nur noch die Parameter weibliches Geschlecht (p<0,001) und PAVK (p=0,031) signifikant mit peakVO₂ assoziiert (Tab. 8). Die Frauen der Kohorte wiesen im Mittel einen um 0,35 geringeren peakVO₂ (l/min) auf (p<0,001). Patienten mit einer PAVK hatten im Mittel einen um 0,26 geringeren peakVO₂ (l/min) (p=0,031). Die Referenzgruppe der männlichen Patienten ohne PAVK erreichten im Mittel einen peakVO₂ von 1,38 l/min. Alle anderen Variablen zeigten keine signifikanten Korrelationen zu peakVO₂.

Tab. 8: Prädiktoren für maximale Leistungsfähigkeit (peakVO₂)

	Schätzwert	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
Konstante	1,38	1,28	1,49	<0,001
Weibl. Geschlecht	-0,35	-0,49	-0,20	<0,001
PAVK	-0,26	-0,50	-0,02	0,031

Aus Abb. 11 ist ersichtlich, dass weibliche Personen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen niedrigeren peakVO₂ erreicht haben als deren männliche

Vergleichsgruppe mit PAVK. Dasselbe trifft für Patientinnen ohne PAVK zu; deren peakVO₂ war ebenfalls geringer als der der Männer ohne PAVK. Der Median von der Gruppe der Männer mit PAVK ist ähnlich groß dem der Frauen ohne PAVK.

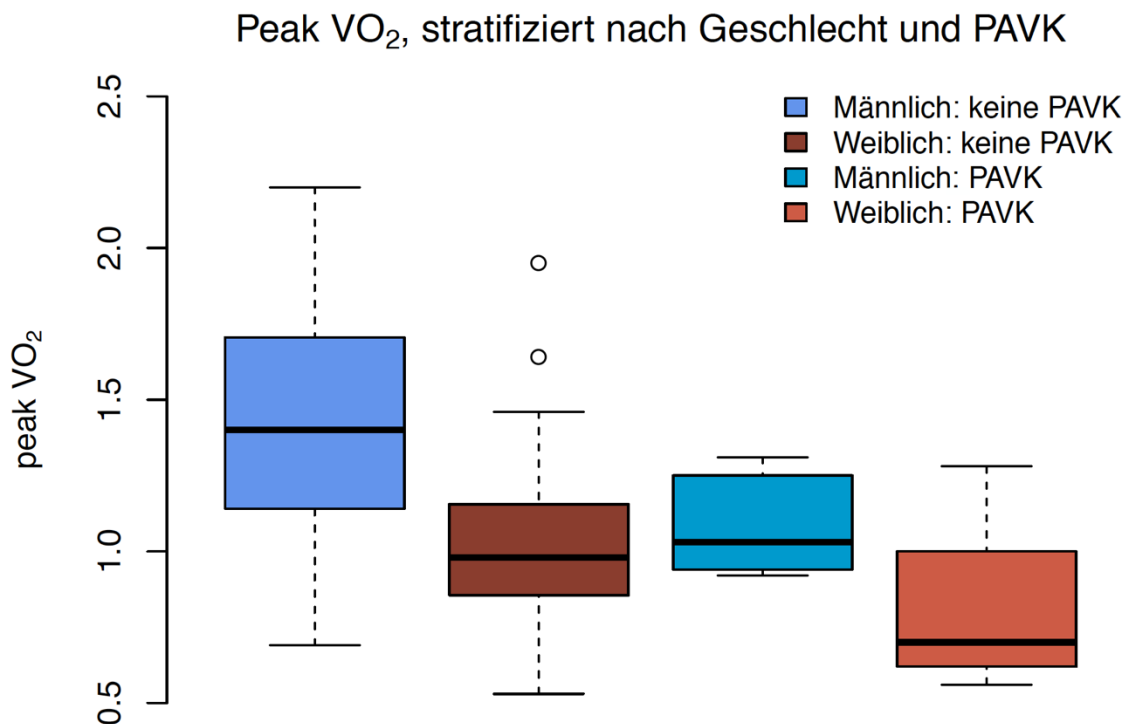


Abb. 11: Box-Plot zur Abhängigkeit vom peakVO₂ von Geschlecht und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK)

Strich innerhalb der Box repräsentiert den Median, Box ist begrenzt durch oberes und unteres Quartil (25-75%), „Antennen“ zeigen Bereich ohne Ausreißer, einzelne Ausreißer als Kreise

4.7 Prädiktoren für submaximale Leistungsfähigkeit

Assoziiert mit der 6-Minuten-Gehstrecke waren in unserer Analyse die Faktoren Geschlecht, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, NYHA, Müdigkeit/Leistungsschwäche, COPD, PPHT, BMI und Fettmasse in %.

Tab. 9 zeigt, dass nach Ausschluss von Hyperurikämie, Müdigkeit/Leistungsschwäche, COPD und Fettmasse (%) anhand des AIC noch weibliches Geschlecht (p=0,002), NYHA III (p=0,007) und BMI (p=0,012) signifikant korreliert sind. Wie auch in Abb. 12 zu sehen, fiel die Gehstrecke der Frauen im Mittel um 71,3 m geringer aus. Patienten mit Belastungsdyspnoe NYHA III gingen in den sechs Minuten durchschnittlich 68,9 m weniger als Patienten mit NYHA II. Ein höherer BMI (pro 1 kg/m²) sorgte für eine 5,24 m kürzere Gehdistanz. Das Vorliegen von Diabetes und PPHT hatte keinen signifikanten Einfluss auf die 6-Minuten-Gehstrecke (p>0,05).

Tab. 9: Prädiktoren für submaximale Leistungsfähigkeit (6-MWT)

	Schätzwert	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
Weibl. Geschlecht	-71,3	-116	-27,1	0,002
Diabetes mellitus	-43,4	-89,1	2,3	0,061
NYHA III	-68,9	-119	-18,9	0,007
PPHT	-57,7	-133	17,9	0,13
BMI (5 kg/m ²)	-26,2	-46,6	-5,72	0,012

6–Min.–Gehweg, assoziiert mit Risikofaktoren

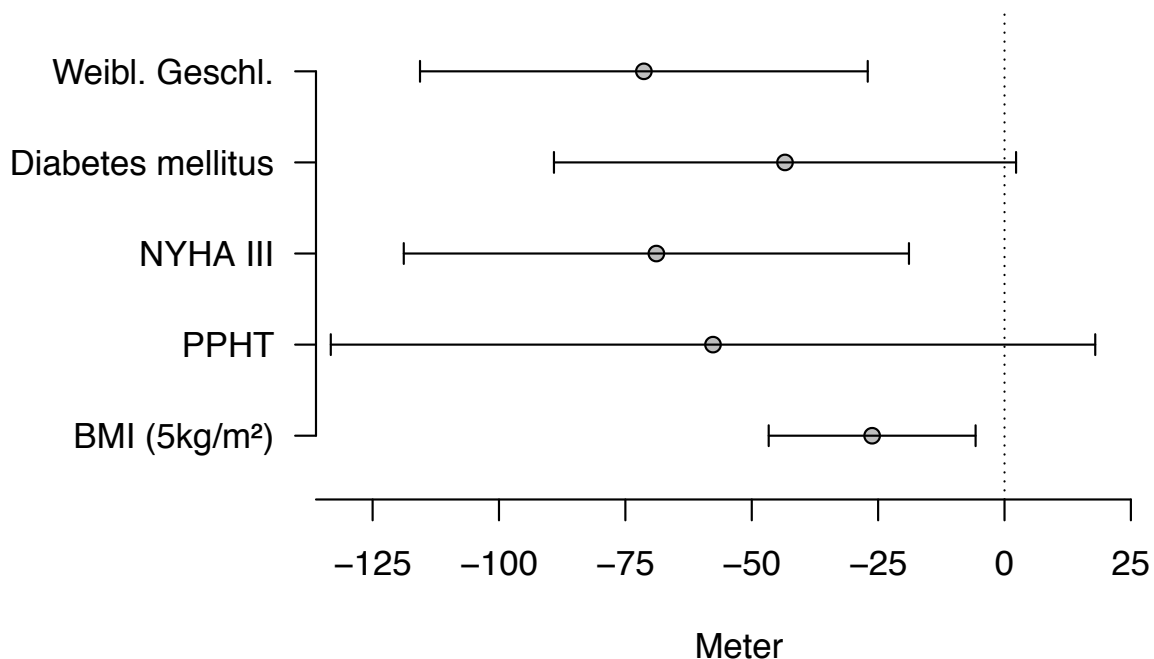


Abb. 12: Fehlerbalkendiagramm für Assoziationen vom 6-Minuten-Gehtest mit den Risikofaktoren weibl. Geschlecht, Diabetes mellitus, NYHA III, primäre pulmonale Hypertonie (PPHT) und BMI 95%-Konfidenzintervall

4.8 Prädiktoren für subjektive Leistungsfähigkeit

Assoziiert mit der Körperfunktion (SF-36) und somit der subjektiven Leistungsfähigkeit waren in dieser Analyse die Parameter Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, NYHA, Ödeme, nächtliche Dyspnoe, Müdigkeit/Leistungsschwäche, KHK, PAVK, PPHT, Niereninsuffizienz, E-Welle und E/e'.

Nach dem Variablenausschluss von Diabetes, Dyspnoe, KHK, PAVK und E/e' anhand des AIC waren die Parameter NYHA III ($p=0,014$) und Müdigkeit/Leistungsschwäche

($p=0,045$) noch statistisch signifikant mit der Körperfunktion korreliert (Tab. 10). Patienten aus der NYHA III-Klasse erreichten im Mittel 17 Punkte weniger als solche aus NYHA-Klasse II und fühlten sich somit subjektiv stärker in ihrer Körperfunktion eingeschränkt. Patienten, die angegeben hatten an Müdigkeit/Leistungsschwäche als Zeichen ihrer Herzinsuffizienz zu leiden, erreichten im SF-36 13 Punkte weniger als solche ohne diese Angabe.

Schwache Korrelationen zur Körperfunktion zeigten auch weibliches Geschlecht ($p=0,22$), arterielle Hypertonie ($p=0,071$), Ödeme ($p=0,082$), PPHT ($p=0,51$), Niereninsuffizienz ($p=0,21$) und die E-Welle aus der Echokardiographie (pro 10 Einheiten) ($p=0,073$). Wie auch in Abb. 13 zu erkennen, erreichten Frauen 7,4 Punkte weniger als Männer, Patienten mit arterieller Hypertonie 19,8 Punkte weniger als solche ohne diesen Risikofaktor, Patienten mit Ödemen 10,1 Punkte weniger als Patienten ohne Ödeme und Teilnehmer mit primärer pulmonaler Hypertonie 7 Punkte weniger als solche ohne. Patienten mit Niereninsuffizienz erzielten im Schnitt 8,2 Punkte weniger als Patienten ohne Niereninsuffizienz und wer eine um zehn Einheiten höhere E-Welle hatte, erlangte 1,9 Punkte weniger. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Faktoren NYHA Stadium III und Müdigkeit/Leistungsschwäche eine klare Korrelation zur Körperfunktion zeigten, d.h. dass diese Patienten sich subjektiv geringer leistungsfähig eingeschätzt und eine geminderte Körperfunktion im SF-36 angegeben haben.

Tab. 10: Prädiktoren für subjektive Leistungsfähigkeit

	Schätzwert	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
Weibl. Geschlecht	-7,4	-19,2	4,4	0,22
Arterielle Hypertonie	-19,8	-41,4	1,8	0,071
NYHA III	-17,0	-30,3	-3,6	0,014
Ödeme	-10,1	-21,6	1,31	0,082
Müdigkeit/Leistungsschwäche	-13,0	-25,7	-0,3	0,045
Primäre pulmonale Hypertonie	-7,00	-28,3	14,3	0,51
Niereninsuffizienz	-8,2	-21,2	4,7	0,21
E-Welle (je 10 Einheiten)	-1,90	-3,98	0,18	0,073

Körperfunktion (SF-36) assoziiert mit ...

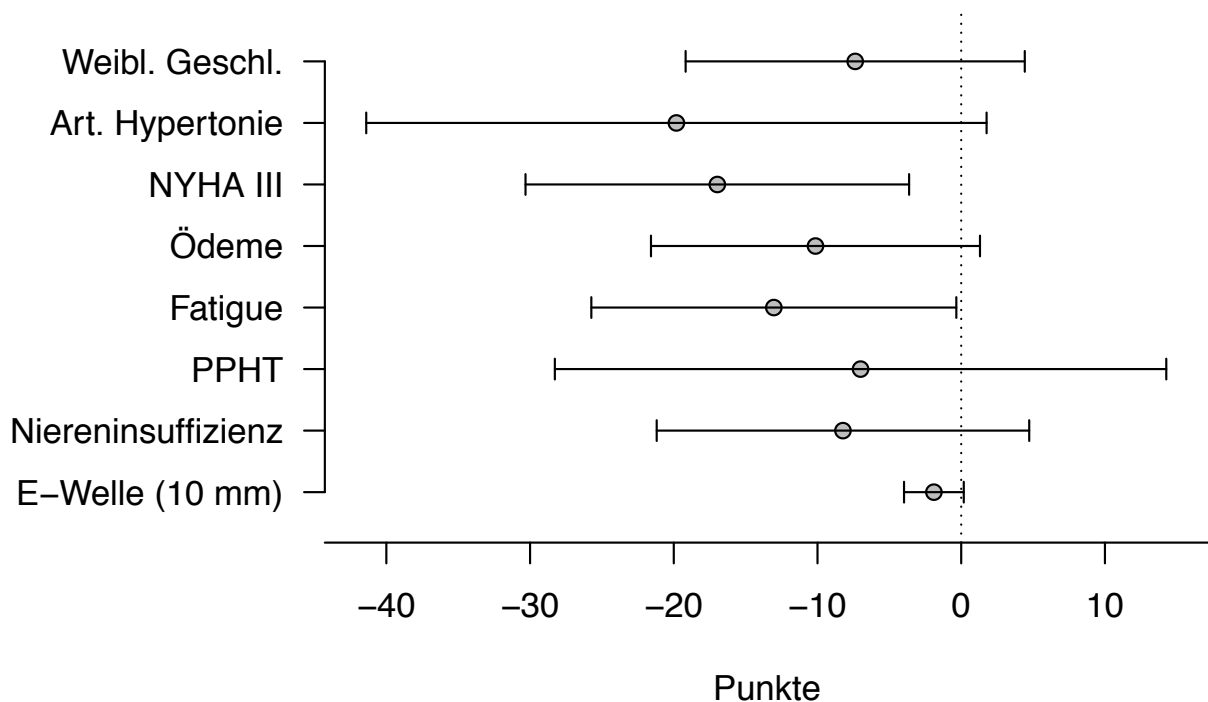


Abb. 13: Fehlerbalkendiagramm für Assoziationen von der körperlichen Funktion (SF-36) zu weibl. Geschlecht, arterieller Hypertonie, NYHA III, Ödemen, Müdigkeit/Leistungsschwäche (Fatigue), primärer pulmonaler Hypertonie (PPHT), Niereninsuffizienz und E-Welle
95%-Konfidenzintervall

5. Diskussion

5.1 Relevanz der Fragestellung

In dieser Analyse wurde erstmals eine große Anzahl von unterschiedlichen Faktoren aus einer Vielzahl von Untersuchungen auf deren Tauglichkeit als Prädiktoren für die Leistungsfähigkeit von Patienten mit HFpEF geprüft. Es wurden sowohl kardiale, vaskuläre als auch metabolische Parameter untersucht. Ziel war es herauszufinden, ob sich eine phänotypische Gruppierung herauskristallisiert, anhand derer man neue Ansätze für Therapiestudien zur Steigerung der Leistungsfähigkeit etablieren könnte. Die Leistungsfähigkeit ist auch an die Lebensqualität der Patienten gekoppelt und so sind Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der Leistungslimitierung für Menschen mit HFpEF von großer Bedeutung. Um dies zu ermöglichen, muss herausgefunden werden, welche Faktoren mit der Leistungsfähigkeit korrelieren und wie man diese Faktoren beeinflussen kann. Bisherige Studien prüften hauptsächlich den Einfluss auf peakVO₂, der zwar mit Langzeitüberleben assoziiert ist, aber im Alltag der Patienten und dementsprechend für deren Lebensqualität weniger entscheidend zu sein scheint.

Unsere Daten zeigen, dass die subjektive Leistungsfähigkeit eher die submaximale Leistungsfähigkeit widerspiegelt und somit von klinischer Relevanz für den Patienten ist.

5.2 Prädiktoren für maximale, submaximale und subjektive Leistungsfähigkeit

Es wurde gezeigt, dass unterschiedliche Faktoren die verschiedenen Typen der Leistungsfähigkeit beeinflussen. Der Einfluss von Alter, Gebrechlichkeit und Komorbiditäten auf Leistungsfähigkeit ist kumulativ und synergetisch (Murad und Kitzman, 2012).

Statistisch signifikante Korrelationen nach der Variablenselektion zeigten für die maximale Leistungsfähigkeit (anhand des peakVO_2) in dieser Analyse nur die Faktoren weibliches Geschlecht und PAVK, für die submaximale Leistungsfähigkeit (anhand des 6-MWT) weibliches Geschlecht, NYHA III und BMI und für die subjektive Leistungsfähigkeit (anhand des SF-36) NYHA III und Müdigkeit/Leistungsschwäche. Auch die schwächer korrelierten Faktoren mit einem p-Wert von knapp über 0,05 beschrieben nur Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, PPHT, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz). Somit ist erstaunlich, dass die in anderen Studien als vielversprechend angesehenen Faktoren wie z.B. die endotheliale Dysfunktion, Körperzusammensetzung oder Parameter aus der Belastungsechokardiographie in dieser Analyse nicht für eine der drei Leistungsfähigkeitsarten statistisch signifikant waren.

PeakVO_2 und ATVO_2 korrelieren stark miteinander (siehe Abb. 10). Dies könnte bedeuten, dass diese beiden Parameter wahrscheinlich substituierend als Anhaltspunkt für die Leistungsfähigkeit eines Patienten mit HFpEF verwendet werden könnten, falls peakVO_2 in der Untersuchung nicht erreicht werden kann. Wenn man stattdessen den ATVO_2 heranzieht, erhält man trotzdem eine klinisch relevante Aussage über die Leistungsfähigkeit des HFpEF-Patienten.

Borlaug, Olson et al. (2010) stellten fest, dass endotheliale Dysfunktion mit reduzierter Leistungsfähigkeit korreliert. In der vorliegenden Analyse hatte die HFpEF Kohorte ebenfalls ein geschädigtes Endothel ($\text{RHI} < 1,68$) mit einem RHI von im Schnitt 1,55, aber hier wurde keine Korrelation zu peakVO_2 wie bei Borlaug, Olson et al. (2010) gefunden. Eine mögliche Erklärung ist die deutlich kleinere Studienpopulation von Borlaug, Olson et al. (2010) als in unserer Kohorte (21 HFpEF-Patienten, 19 mit Hypertonie aber ohne Herzinsuffizienz und eine Kontrollgruppe ohne kardiovaskuläre Erkrankungen von 10 Personen). Zudem war die HFpEF-Kohorte von Borlaug, Olson et al. (2010) etwas jünger

(64 Jahre im Mittel) und deutlich adipöser (BMI 34 kg/m²) als unsere. Auch Gevaert et al. (2017) beschreiben, dass eingeschränktes vasodilatatives Vermögen ein Grund für Leistungslimitierung sei, da hierdurch die Verteilung des Blutstroms während der Belastung eingeschränkt ist. Auch Akiyama et al. (2012) hielten fest, dass der RHI signifikant mit dem Vorhandensein von HFpEF korreliert und zwar unabhängig von anderen Komorbiditäten. Außerdem zeigte sich der RHI als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Dies suggeriert, dass die Parameter, die Einfluss auf die unterschiedlichen Arten der Leistungsfähigkeit haben, nicht unbedingt kongruent sind mit denen, die prognostisch oder pathophysiologisch wegweisend sind. Im Hinblick auf einen weiteren vaskulären Faktor ist eine erhöhte arterielle Steifigkeit zwar mit erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck und verminderter diastolischer Funktion verbunden (Lüers et al., 2017) und auch die zentrale aortale Steifigkeit ist bei HFpEF erhöht und mit linksventrikulärer Masse und Füllungsdruck assoziiert (Desai et al., 2009), aber die vorliegende Analyse zeigte keine Assoziation zwischen PWV und Leistungsfähigkeit. Im Schnitt hatte die Kohorte für die Altersgruppe der über 70-Jährigen eine niedrigere Pulswellengeschwindigkeit als der Normwert von 10,9 (± 2 Standardabweichungen: 5,5 - 16,3) (Mattace-Raso et al., 2010) und einen erhöhten Alx75 im Vergleich zu den Normwerten sowohl für Männer zwischen 35 und 49 Jahren ($17,7 \pm 4,4\%$) als auch für Frauen desselben Alters ($19,7 \pm 5,2\%$) (Kuznetsova et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit erwies sich hingegen die PAVK als ein Einflussfaktor auf peakVO₂. Stahrenberg et al. (2015) fanden auch eine signifikante Korrelation zwischen PAVK und submaximaler Leistungsfähigkeit anhand des 6-MWT. Auch Jones et al. (2011) untersuchten den Effekt der PAVK auf die Leistungsfähigkeit. In deren Studie zeigten Patienten mit Herzinsuffizienz und PAVK eine kürzere Belastungsdauer, einen geringeren peakVO₂ und eine kürzere Gehstrecke im 6-MWT als die Gruppe mit Herzinsuffizienz ohne PAVK. Außerdem zeigten die herzinsuffizienten Patienten mit PAVK nach 3 Monaten eine deutlich geringere Verbesserung bei der Spiroergometrie als die ohne PAVK. Vermutlich wird also bei dieser vaskulären Erkrankung die Leistungsfähigkeit von HFpEF-Patienten durch die verminderte Perfusion in den peripheren Arterien limitiert. Hier besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf bezüglich der Zusammenhänge von Leistungsfähigkeit mit PAVK.

Little und Borlaug (2015) erklären, dass die Hauptursache für herabgesetzte Leistungsfähigkeit bei HFpEF-Patienten kardialer Natur sei. Reduziertes

Herzzeitvolumen in Relation zum metabolischen Bedarf wird auch von anderen Autoren als Hauptkomponente der Leistungslimitierung angegeben (Abudiab et al., 2013). Das limitierte Herzzeitvolumen behindere die Sauerstoffbereitstellung eher als die eingeschränkte periphere Sauerstoffextraktion (Santos et al., 2015). Auch Belyavskiy et al. (2019) fanden in der Stressechokardiographie eine signifikante Korrelation von einem steigenden E/e'-Wert sowohl zu einem verringerten peakVO₂ als auch zu einem erhöhten NT-proBNP während der Belastung. In der vorliegenden Analyse stellte sich jedoch kein kardialer Faktor als guter Prädiktor für Leistungsfähigkeit dar. Selbst die viel versprechenden Parameter der Belastungsechokardiographie zeigten keine statistisch signifikante Korrelation. Auffällig bei der Betrachtung der Werte aus der Belastungsechokardiographie ist die mit steigender Belastung abfallende Teilnehmerzahl N des Belastungstests. Da vor allem Patienten mit hohem E/e' bei wachsender Belastung aus dem Datensatz herausfallen, sind die Mittelwerte der verschiedenen Belastungsstufen stark verzerrt und der scheinbare Effekt der über die Belastung nahezu gleichbleibenden Mittelwerte ist unter diesem Gesichtspunkt kritisch zu betrachten. Die vermutlich an HFpEF erkrankte Gruppe aus der Belastungsstudie von Belyavskiy et al. (2019) zeigte während der maximalen Belastung E/e'-Werte von $14,1 \pm 3,1$, während der Wert in Ruhe bei $10,3 \pm 2,2$ lag. Im Vergleich zu diesen Werten wies unsere Kohorte erhöhte E/e'-Werte in Ruhe auf, sowohl bei der Messung in der Ruheeckokardiographie ($E/e' = 13,5 \pm 5$) als auch bei der Ruhemessung kurz vor der Belastung ($E/e' = 12,5 \pm 5$). Während der Belastung erreichte unsere Kohorte jedoch keine E/e'-Werte $> 13,6 \pm 5,4$. $E/e' \geq 13$ zeigt dabei einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck, während $E/e' < 8$ einen normalen Füllungsdruck charakterisiert (Nagueh et al., 2016). Dies lässt vermuten, dass bei unserer Belastungsechokardiographie die Patienten mit steiferen Ventrikeln und erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken, d.h. hohem E/e', den Test aufgrund von geringerer Belastbarkeit früher abgebrochen haben. Dies würde erklären warum die E/e'-Mittelwerte bei hohen Belastungsstufen (100 und 125 W) und geringer Teilnehmerzahl nicht noch weiter bzw. extremer angestiegen sind. Hier wurden vermutlich nur noch E/e'-Werte von den vergleichsweise belastbareren Patienten mit von Grund auf niedrigeren E/e'-Werten (sowohl in Ruhe als auch bei Belastung) gemessen, die erst bei Maximalbelastung E/e'-Werte von im Mittel 13,5 erreichten und in Ruhe größtenteils unter dem Schnitt von 12,5 lagen. Demnach bedarf es weiterer Untersuchungen mit größeren Teilnehmerzahlen.

In einer Studie von Zakeri et al. (2014) fiel der peakVO₂ nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und chronotrope Reaktion bei Patienten mit Vorhofflimmern niedriger aus. Auch Lam et al. (2017) fanden, dass Vorhofflimmern mit reduziertem peakVO₂ assoziiert war und unabhängig assoziiert mit größerer Leistungslimitierung, erhöhten natriuretischen Peptiden und linksatrialem Remodeling bei HFpEF. Zwar hatten 61% unserer Kohorte Vorhofflimmern, aber auch dieser Faktor wies keine Korrelation mit peakVO₂ auf. Dies könnte durch Abweichungen in den jeweiligen Patientenpopulationen zustande kommen. Bei Zakeri et al. (2014) hatten 79 Personen persistentes Vorhofflimmern bei einer LVEF \geq 50%. Lam et al. (2017) untersuchten 32 Personen mit Vorhofflimmern, 94% davon hatten permanentes und 6% paroxysmales Vorhofflimmern. Die LVEF lag bei \geq 45%. In der vorliegenden Analyse wiesen 56 Patienten mit einer LVEF \geq 50% Vorhofflimmern auf, wobei nicht nach der Form des Vorhofflimmerns unterteilt wurde.

Upadhyia und Kitzman (2019) beschreiben, dass es bis dato zwei Methoden zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse bei HFpEF gibt: Leistungstraining und Kalorienrestriktion. Diese beiden Maßnahmen haben anti-inflammatorische Effekte und vorteilhaften Einfluss auf sowohl arterielle und kardiale Systeme als auch auf den Skelettmuskel. Eine Diät mit Gewichtsreduktion verbessere die Leistungsfähigkeit signifikant und sei ähnlich wirksam wie Leistungstraining (Kitzman et al., 2016).

Auch Änderungen im Skelettmuskel werden bei HFpEF-Patienten als korrelierend mit reduzierten peakVO₂-Werten angeführt (Gevaert et al., 2017). Nicht nur der mit fortschreitendem Alter einhergehende Abbau von Muskelmasse, die Sarkopenie, sondern auch der Skelettmuskelmetabolismus und das Remodeling selbst spielen hierbei eine Rolle. Die Leistungslimitierung und schnelle Ermüdung bei Menschen mit HFpEF sei auch auf den schnellen Abfall von hochenergetischen Phosphaten im Skelettmuskel während der Belastung und die reduzierte oxidative Kapazität zurückzuführen (Weiss et al., 2017; Bhella et al., 2011). Außerdem seien das Kapillaren-zu-Faser Verhältnis und der Anteil an Typ I Fasern unabhängige Prädiktoren für den peakVO₂. Daher wird vermutet, dass diese Anomalitäten und das Remodeling des Skelettmuskels, also weniger oxidative Typ I Fasern und ein verringertes Kapillaren-zu-Faser Verhältnis, bei älteren HFpEF Patienten einen Beitrag zur Leistungslimitierung leisten (Kitzman et al., 2014; Upadhyia et al., 2015a). Zu diesen pathophysiologischen Faktoren der Leistungslimitierung bei Älteren gehört auch das veränderte Verhältnis von übermäßiger

Fettmasse im Vergleich zu sinkender Muskelmasse (Upadhyya et al., 2015b). Die anormale Fettinfiltration des Oberschenkelmuskels zeigte sich in einer Studie von Haykowsky et al. (2014) als mit peakVO₂ assoziiert.

In der vorliegenden Analyse hingegen war keiner der metabolischen Faktoren ein signifikanter Prädiktor für die maximale oder subjektive Leistungsfähigkeit. Einzig der BMI war mit der submaximalen Leistungsfähigkeit assoziiert. In der Analyse handelt es sich um eine präadipöse Kohorte, die keine ausgeprägte Anämie oder Niereninsuffizienz aufweist und im Mittel nicht an Diabetes leidet bzw. dieser gut eingestellt ist und deren LDL leicht erhöht ist; es liegt jedoch keine wesentliche Hyperlipoproteinämie vor. Keine der Parameter, die mittels BODPOD[®] erhoben wurden und Fett- und Muskelmasseverhältnisse repräsentieren, zeigte einen relevanten Einfluss auf die Leistungsfähigkeit.

Da eine abnehmende Muskelmasse mit dem normalen Alterungsprozess einhergeht, gilt es herauszufinden, ob die muskulären Veränderungen bei HFpEF-Patienten auf das Alter oder auf die Herzinsuffizienz zurückzuführen sind und inwiefern sie Einfluss auf die Leistungsfähigkeit nehmen. Faktoren wie Sarkopenie, Muskelatrophie und Remodeling, wie z.B. weniger Typ I Fasern, ein verringertes Kapillaren-zu-Faser-Verhältnis, Minderperfusion des Skelettmuskels, ein anormaler Metabolismus im Muskelgewebe und erhöhtes intramuskuläres Fett etc. sind jedoch allesamt nicht mittels BODPOD[®] messbar. Diese Faktoren könnten tatsächlich den peakVO₂ signifikant beeinflussen, aber diese Werte werden bei der Untersuchung mit dem BODPOD[®] nicht erfasst; hier liegt das Augenmerk auf der Fett- bzw. fettfreien Körpermasse. Des Weiteren beinhaltet die fettfreie Masse bei der BODPOD[®]-Messung neben der reinen Muskelmasse auch Knochenmineralien, Wasser und Organmasse. Die fettfreie Masse korreliert zwar stark mit der Muskelmasse, aber dies könnte ein Grund für die abweichenden Ergebnisse zu anderen Untersuchungen sein. Ebenfalls fällt auf, dass unterschiedliche Methoden zur Körperzusammensetzungsmessung herangezogen werden. Als Haykowsky et al. (2013) feststellten, dass der peakVO₂ bei HFpEF-Patienten mit fettfreier Masse korreliert, nutzten sie die Doppelröntgenenergieabsorptiometrie (DEXA). In einer anderen Studie wurde die Magnetresonanztomographie verwendet, um die Oberschenkelmasse der Patienten in Skelettmuskel, intermuskuläres Fett und subkutanes Fett zu unterteilen (Haykowsky et al., 2014). Intermuskuläres Fett war bei HFpEF-Patienten deutlich erhöht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Allerdings wurde nur eine kleine Kohorte

untersucht: 23 HFpEF-Patienten und 15 Personen als gesunde Kontrollgruppe. Einen weiteren Unterschied zu unserer Analyse stellt das von Haykowsky et al. (2014) genutzte abweichende Protokoll bei der Spiroergometrie dar. Somit wird deutlich, dass einige Abweichungen zu unserer Arbeit existieren, die die fehlende Korrelation der Körperzusammensetzung zur Leistungsfähigkeit erklären könnten. Bei der Messung des BMI stimmen die Ergebnisse eher überein: Bei der HFpEF-Gruppe von Haykowsky et al. (2014) lag der BMI (kg/m^2) bei $30,4 \pm 5,7$, bei der gesunden Kontrollgruppe bei $24,6 \pm 2,9$ ($p < 0,001$). In der vorliegenden Analyse wies die Kohorte einen BMI von $28,7 \pm 5,7$ auf, der sich als Prädiktor für die submaximale Leistungsfähigkeit erwies.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse stehen im Einklang damit, dass periphere, nicht kardiale Faktoren zur eingeschränkten Leistungsfähigkeit von HFpEF-Patienten beitragen (Gupte und Hamilton, 2016). Stahrenberg et al. (2015) fanden in einer multivariaten Analyse heraus, dass der 6-Minuten-Gehweg signifikant abnahm mit Alter, weiblichem Geschlecht, höherem BMI, Diabetes mellitus, COPD, PAVK und höherem NT-proBNP. Diese klassischen Risikofaktoren waren also mit der submaximalen Leistungsfähigkeit assoziiert, während Parameter der diastolischen Dysfunktion in Ruhe keine Assoziation zeigten. Das linksventrikuläre Remodeling und die diastolische Dysfunktion haben demnach offenbar weniger Einfluss auf die submaximale Leistungsfähigkeit als demographische Faktoren und Komorbiditäten. Dies bestätigt auch unsere Analyse, in der weibliches Geschlecht, NYHA III und BMI die einzigen entscheidenden Faktoren waren; die kardialen Messwerte zeigten alle keinerlei Korrelation. Dass die Parameter aus der Ruheeckokardiographie wenig Aussagekraft für die maximale Leistungsfähigkeit haben, bestätigen auch Edelman et al. (2013). Nach multipler adjustierter Regressionsanalyse waren nur Alter, Geschlecht, KHK, Schlafapnoe, chronotrope Inkompetenz und BMI mit niedrigeren peakVO₂-Werten assoziiert. Die Faktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und verminderte Herzfrequenz waren statistisch grenzwertig signifikant. Auch die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ist beeinflusst von Alter, weiblichem Geschlecht und arterieller Hypertonie, was die Vermutung zulässt, dass die beeinträchtigte Sauerstoffextraktion bei Spitzenbelastung abhängig vom Geschlecht und von Komorbiditäten ist (Montero und Diaz-Cañestro, 2018).

5.3 Subjektives Empfinden der Leistungseinschränkung

Reddy et al. (2020) untersuchten ebenfalls Faktoren, die mit der Lebensqualität und somit dem subjektiven Empfinden der eingeschränkten Leistungsfähigkeit von Patienten mit HFpEF assoziiert sind. Zur Bestimmung der Lebensqualität nutzten sie zwei verschiedene Instrumente: den Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und den Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). PeakVO₂ war mit beiden nur schwach korreliert, der 6-MWT signifikant mit dem Ergebnis des KCCQ und etwas weniger mit dem des MLHFQ. Die maximale (peakVO₂) und submaximale (6-MWT) Leistungsfähigkeit waren am niedrigsten in der Gruppe mit der schlechtesten Lebensqualität und am höchsten in der Gruppe mit der besten Lebensqualität, während ATVO₂ keinen Unterschied in den Gruppen aufwies. Gleiches zeigen unsere Ergebnisse: ATVO₂ und Körperfunktion wiesen auch in der vorliegenden Analyse keine Korrelation auf, peakVO₂ und Körperfunktion waren nur schwach assoziiert (R=0,33), während die 6-Minuten-Gehstrecke und die Körperfunktion klar korrelierten (R=0,59).

Des Weiteren stellten Reddy et al. (2020) fest, dass die höchsten NYHA-Klassen in der Patientengruppe mit der schlechtesten Lebensqualität vorlagen. Kardiale Struktur und Funktion in Ruhe (gemessen anhand von z.B. LVEF, E/e' oder LAVI in der Ruheeckokardiographie) unterschieden sich nicht in den nach Lebensqualität eingeteilten Gruppen und zeigten (nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI) keine Korrelation zur Lebensqualität. HFpEF-Patienten mit der schlechtesten Lebensqualität waren eher adipös (höchster BMI), jünger und diabetisch als die mit besserer Lebensqualität und hatten niedrigere NT-proBNP-Werte. In der Studie von Reddy et al. (2020) war die Gruppe mit der schlechtesten Lebensqualität im Schnitt 66 Jahre alt, die mit bester Lebensqualität 70 Jahre alt. Unsere Kohorte ist durchschnittlich 73 Jahre alt, man könnte also von einer allgemein noch besseren Lebensqualität unserer Kohorte ausgehen, aber die Ergebnisse sind nicht eindeutig vergleichbar, da andere Fragebögen verwendet wurden. Ferner zeigte die Gruppe mit der schlechtesten Lebensqualität die niedrigste durchschnittliche tägliche Aktivität und die kürzesten 6-Minuten-Gehstrecken (Reddy et al., 2020). Die durchschnittliche tägliche körperliche Aktivität korrelierte außerdem mit submaximaler Leistungsfähigkeit (6-MWT). Die Ergebnisse von Reddy et al. (2020) deuten darauf hin, dass Fettleibigkeit und Parameter, die die Leistungsfähigkeit im Alltag repräsentieren, in enger Beziehung zur subjektiv empfundenen Lebensqualität von HFpEF-Patienten stehen.

In der vorliegenden Analyse waren die einzig signifikanten Prädiktoren für die subjektive Leistungsfähigkeit NYHA III und Müdigkeit/Leistungsschwäche, die als Zeichen von Herzinsuffizienz bei der Eingangsuntersuchung durch Erfragung erhoben wurden. Auch in anderen Studien korrelierte eine reduzierte Lebensqualität bei HFpEF-Patienten mit Zeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz (Rector et al., 2012). Bei Hamo et al. (2015) gaben die jüngeren HFpEF-Patienten mit einer hohen NYHA-Klasse oder Angina pectoris und mit niedrigerer körperlicher Aktivität eine schlechtere Lebensqualität an. Lewis et al. (2007) stellten fest, dass bei HFpEF die mit schlechterer Lebensqualität assoziierten Faktoren u.a. weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, einen höheren BMI, niedrigeren systolischen Blutdruck und funktionellen Status umfassten. Die Faktoren, die in einer Studie von Chandra et al. (2019) Assoziationen mit schlechterer Lebensqualität zeigten, waren NYHA-Klasse, weibliches Geschlecht, Ödeme, BMI, Angina pectoris, Luftnot und paroxysmale nächtliche Luftnot. Der Zusammenhang von Faktoren wie NYHA-Stadium und Müdigkeit/Leistungsschwäche und subjektiver Leistungsfähigkeit bzw. Lebensqualität suggeriert, dass das subjektive Empfinden nicht strikt die Testergebnisse der Leistungserfassung widerspiegelt. Da die Körperfunktion aus dem SF-36 im Wesentlichen nur mit dem 6-MWT assoziiert ist, lässt sich schlussfolgern, dass die subjektive Wahrnehmung der Leistungsfähigkeit und der Körperfunktion eher auf der submaximalen Leistungsfähigkeit basiert. Die Ursache dafür ist vermutlich, dass die submaximale Leistungsfähigkeit im Alltag präsenter ist und daher stärker als restriktiv wahrgenommen wird als eine Einschränkung bei maximaler Belastung.

5.4 Phänotypische Gruppeneinteilung der HFpEF-Kohorte

Die relevantesten Faktoren als Prädiktoren für Leistungsfähigkeit waren in dieser Analyse weibliches Geschlecht (statistisch signifikant bei maximaler und submaximaler Leistungsfähigkeit) und NYHA III (statistisch signifikant bei submaximaler und subjektiver Leistungsfähigkeit). Die Ergebnisse dieser Arbeit sind erstaunlich, da bei erstmaligem gleichzeitigen Vergleich so zahlreicher Variablen kaum signifikante Korrelationen der vielversprechenden Faktoren hinsichtlich der Leistungsfähigkeit bewiesen werden konnten. Die Werte aus der Belastungsechokardiographie, die Parameter der endothelialen Dysfunktion oder arteriellen Steifigkeit, die Muskelkraft und Körperzusammensetzung zeigten alle keinen signifikanten Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der HFpEF-Patienten. In dieser Analyse wurden nur Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bzw. demographische Faktoren wie das Geschlecht als

entscheidende Einflussfaktoren herausgefiltert. So mag es z.B. zutreffen, dass erhöhte arterielle Steifigkeit zwar zu einer verminderten diastolischen Füllung und einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck führt, aber offenbar besteht keine Assoziation zur Leistungsfähigkeit. Somit wurden in dieser Analyse keine klaren Hinweise auf eine bestimmte Kategorie von Faktoren (kardial, vaskulär, metabolisch) gefunden, die entscheidend sind im Hinblick auf die eingeschränkte Leistungsfähigkeit der Patienten mit HFpEF.

5.5 Limitationen

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit ist ihr unizentrischer Charakter. Mit den getätigten 1-Mal-Messungen der Leistungsfähigkeit können keine Langzeiteffekte untersucht werden. Jedoch wurden die Untersuchungen stets nach demselben Protokoll und mit validierten Methoden durchgeführt.

Dass zahlreiche vielversprechende Parameter in unserer Arbeit keine relevanten Korrelationen zur Leistungsfähigkeit bei HFpEF gezeigt haben, könnte daran liegen, dass in dieser Analyse so viele Faktoren gleichzeitig getestet wurden, dass Überlagerungseffekte eintreten können bzw. sich die Parameter gegenseitig beeinflussen und somit keine statistische Signifikanz mehr gegeben ist. Andererseits ist genau dieser Ansatz viele Faktoren gleichzeitig und gegeneinander zu prüfen sinnvoll, denn auch im klinischen Alltag stellt HFpEF ein heterogenes Krankheitsbild dar, wo nicht nur Fokus auf wenige Faktoren gelegt werden darf, sondern der individuelle Patient mit all seinen unterschiedlichen Komorbiditäten und Einschränkungen betrachtet werden sollte. So erscheint es wertvoll nicht immer nur den Einfluss eines Faktors auf die Leistungsfähigkeit zu testen, wo eventuell ein Effekt vorgetäuscht wird, der entfällt, sobald andere Parameter zusätzlich in die Betrachtung treten.

Des Weiteren könnte man mutmaßen, dass Frauen aufgrund von weniger Muskelmasse und -kraft, dafür einem höheren Fettanteil, eine schlechtere Leistungsfähigkeit aufweisen. Wir haben in der vorliegenden Analyse jedoch keinen Fokus auf geschlechterspezifische Unterschiede im Detail gelegt. Hierzu wären weiterführende Fragestellungen hilfreich. Bei einer solchen veränderten Herangehensweise wäre interessant, ob Faktoren wie Muskelmasse und -kraft noch immer nicht statistisch signifikant in Bezug auf die Leistungsfähigkeit wären.

Ferner beinhalten die Limitationen der Methodik, dass die Echokardiographie in Ruhe und bei Belastung an unterschiedlichen Untersuchungsdaten stattgefunden hat.

Außerdem wurde E/e' bei der Echokardiographie in Ruhe im Liegen ermittelt, während die Messung in Ruhe vor der Belastungsechokardiographie im Halbliegen durchgeführt wurde. An dieser Stelle ist der Vergleich mit der vorliegenden Literatur schwierig, da die Körperlagerung dort nicht immer beschrieben ist.

Eine weitere Limitierung dieser Arbeit sind die fehlenden Angaben, die gerade bei der Vielzahl an Untersuchungen unvermeidbar waren. Weitere Studien mit höheren Teilnehmerzahlen wären von Vorteil, um die Ergebnisse zu verifizieren. Vor allem bei der Belastungsechokardiographie wären größere Teilnehmerzahlen bei den höheren Belastungsstufen nötig.

6. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurden etliche Parameter und Risikofaktoren aus drei Kategorien (kardial, vaskulär, metabolisch) auf Korrelationen zu drei verschiedenen Formen der Leistungsfähigkeit (maximal, submaximal, subjektiv) bei HFpEF-Patienten untersucht. Innerhalb der Limitationen kann geschlussfolgert werden, dass Frauen mit HFpEF generell weniger leistungsfähig sind als Männer mit HFpEF. Die Frauen erreichten sowohl in der Spiroergometrie geringere peakVO₂-Werte (maximale Leistungsfähigkeit) als auch kürzere Gehstrecken im 6-MWT (submaximale Leistungsfähigkeit) als die Männer der Kohorte. Neben dem weiblichen Geschlecht stellt die NYHA-Klasse III einen signifikanten Einflussfaktor dar. Sowohl die submaximale als auch die subjektive Leistungsfähigkeit korrelierten mit NYHA III. Somit ist diese einfache zu erhebende Stadien-Einteilung im klinischen Alltag zur Einschätzung der Symptomatik und Leistungsfähigkeit weiterhin bedeutsam, auch wenn anhand derer nicht darauf geschlossen werden kann, welcher Natur die Restriktion ist. Außerdem sollte zukünftig die Komorbidität der PAVK stärker berücksichtigt werden, denn diese mindert ebenfalls die maximale Leistungsfähigkeit bei HFpEF. Erstaunlich ist ferner, dass Patienten mit höherem BMI eine herabgesetzte submaximale Leistungsfähigkeit hatten, jedoch Faktoren wie Fettmasse, waist-to-hip-ratio oder Körpergewicht keine relevanten Auswirkungen zeigten. Hier wäre eine genauere Untersuchung, auch im Hinblick auf die geschlechterspezifischen Unterschiede im metabolischen Bereich, sinnvoll. Auch weitere in anderen Studien als vielversprechend herausgearbeitete Faktoren wie die endotheliale Dysfunktion, arterielle Steifigkeit oder Werte aus der Belastungsechokardiographie erwiesen sich in der vorliegenden Analyse nicht als relevante Prädiktoren. Die einzig signifikanten Einflussfaktoren auf die subjektive Leistungsfähigkeit waren NYHA-Klasse

III und die Wahrnehmung der Patienten an Müdigkeit und Leistungsschwäche zu leiden. Das subjektive Empfinden der HFpEF-Patienten bezüglich ihrer Leistungseinschränkung spiegelt nur die gemessenen Parameter aus dem submaximalen Leistungstest wider (Körperfunktion und 6-MWT korrelieren). Dies bedeutet, dass die subjektive Leistungsfähigkeit eher die Ergebnisse der submaximalen Leistung widerspiegelt als die der maximalen, da diese im Alltag bei den Patienten präsenter ist. Basierend auf der vorliegenden Analyse ist eine Unterteilung der HFpEF-Patienten in mehrere phänotypische Gruppen nicht möglich, da keine eindeutigen Hinweise auf eine bestimmte Kategorie von Faktoren (kardial, vaskulär, metabolisch) gefunden wurden, die die eingeschränkte Leistungsfähigkeit der Patienten entscheidend beeinflussen. Zukünftig sollten viele Faktoren mit ähnlichen Kombinationen von Untersuchungen, idealerweise auch über einen längeren Zeitraum und mit größeren Patientenzahlen, gegeneinander geprüft werden und eventuelle gegenseitige Aufhebungseffekte vermieden werden. Dabei könnte noch größerer Fokus auf geschlechterspezifische Unterschiede und deren Einfluss auf die Leistungsfähigkeit gelegt werden.

7. Literaturverzeichnis

- Abraham, W. T., Adamson, P. B., Bourge, R. C., Aaron, M. F., Costanzo, M. R., Stevenson, L. W., Strickland, W., Neelagaru, S., Raval, N., Krueger, S., Weiner, S., Shavelle, D., Jeffries, B., and Yadav, J. S. (2011) Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomised controlled trial. *The Lancet* 377(9766): 658–666.
- Abraham, W. T., Zile, M. R., Weaver, F. A., Butter, C., Ducharme, A., Halbach, M., Klug, D., Lovett, E. G., Müller-Ehmsen, J., Schafer, J. E., Senni, M., Swarup, V., Wachter, R., and Little, W. C. (2015) Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 3(6): 487–496.
- Abudiab, M. M., Redfield, M. M., Melenovsky, V., Olson, T. P., Kass, D. A., Johnson, B. D., and Borlaug, B. A. (2013) Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 15(7): 776–85.
- Ahmed, A., Aronow, W. S., and Fleg, J. L. (2006) Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *American Heart Journal* 151(2): 444–450.
- Akiyama, E., Sugiyama, S., Matsuzawa, Y., Konishi, M., Suzuki, H., Nozaki, T., Ohba, K., Matsubara, J., Maeda, H., Horibata, Y., Sakamoto, K., Sugamura, K., Yamamuro, M., Sumida, H., Kaikita, K., Iwashita, S., Matsui, K., Kimura, K., Umemura, S., and Ogawa, H. (2012) Incremental Prognostic Significance of Peripheral Endothelial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 60(18): 1778–1786.
- AtCor Medical Pty Ltd (2016) Operator's Manual SphymoCor XCEL. <[http://www.atcormedical.com.au/download/Temp/SphygmoCor XCEL V1.3 Operator%27s Manual v 9.0.pdf](http://www.atcormedical.com.au/download/Temp/SphygmoCor_XCEL_V1.3_Operator%27s_Manual_v_9.0.pdf)> Accessed: 6th October 2018.
- Axtell, A. L., Gomari, F. A., and Cooke, J. P. (2010) Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000. *Journal of visualized experiments : JoVE* (44).
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., MacKo, R., Mancini, D., and Milani, R. V. (2010) Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 122(2): 191–225.
- Bekfani, T., Pellicori, P., Morris, D. A., Ebner, N., Valentova, M., Steinbeck, L., Wachter, R., Elsner, S., Sliziuk, V., Schefold, J. C., Sandek, A., Doehner, W., Cleland, J. G., Lainscak, M., Anker, S. D., and Haehling, S. Von (2016) Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *International Journal of Cardiology* 222: 41–46.
- Belyavskiy, E., Morris, D. A., Url-Michitsch, M., Verheyen, N., Meinitzer, A., Radhakrishnan, A. K., Kropf, M., Frydas, A., Ovchinnikov, A. G., Schmidt, A., Tadic, M., Genger, M., Lindhorst, R., Bobenko, A., Tschöpe, C., Edelmann, F., Pieske-Kraigher, E., and Pieske, B. (2019) Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *ESC Heart*

Failure 6(1): 146–153.

- Bhella, P. S., Prasad, A., Heinicke, K., Hastings, J. L., Arbab-Zadeh, A., Adams-Huet, B., Pacini, E. L., Shibata, S., Palmer, M. D., Newcomer, B. R., and Levine, B. D. (2011) Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 13(12): 1296–304.
- Bonetti, P. O., Pumper, G. M., Higano, S. T., Holmes, D. R., Kuvin, J. T., and Lerman, A. (2004) Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology* 44(11): 2137–2141.
- Borlaug, B. A. (2014) Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation Journal* 78: 20–32.
- Borlaug, B. A., and Kass, D. A. (2008) Ventricular-Vascular Interaction in Heart Failure. *Heart Failure Clinics* 4(1): 23–36.
- Borlaug, B. A., Nishimura, R. A., Sorajja, P., Lam, C. S. P., and Redfield, M. M. (2010) Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation. Heart failure* 3(5): 588–95.
- Borlaug, B. A., Olson, T. P., Lam, C. S. P., Flood, K. S., Lerman, A., Johnson, B. D., and Redfield, M. M. (2010) Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 56(11): 845–854.
- Borlaug, B. A., Redfield, M. M., Melenovsky, V., Kane, G. C., Karon, B. L., Jacobsen, S. J., and Rodeheffer, R. J. (2013) Longitudinal Changes in Left Ventricular Stiffness. *Circulation: Heart Failure* 6(5): 944–952.
- Bullinger, M., and Kirchberger, I. (1998) *SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe.
- Butler, J., Fonarow, G. C., Zile, M. R., Lam, C. S., Roessig, L., Schelbert, E. B., Sanjiv, J. S., Ahmed, A., Bonow, R. O., Cleland, J. G. F., Cody, R. J., Chioncel, O., Collins, S. P., Dunnmon, P., Filippatos, G., Lefkowitz, M. P., Marti, C. N., McMurray, J. J., Misselwitz, F., Nodari, C. N., O'Connor, C., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Pitt, B., Rosano, G., Sabbah, H. N., Senni, M., Solomon, S. D., Stockbridge, N., Teerlink, J. R., Georgiopoulou, V. V., and Gheorghide, M. (2014) Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions. *JACC: Heart Failure* 2(2): 97–112.
- Butlin, M., and Qasem, A. (2016) Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse* 4: 180–192.
- Chandra, A., Vaduganathan, M., Lewis, E. F., Claggett, B. L., Rizkala, A. R., Wang, W., Lefkowitz, M. P., Shi, V. C., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Redfield, M. M., Rouleau, J. L., Van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Zile, M. R., McMurray, J. J. V., and Solomon, S. D. (2019) Health-Related Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC: Heart Failure* 7(10): 862–874.
- Cleland, J. G., Abraham, W. T., Linde, C., Gold, M. R., Young, J. B., Claude Daubert, J., Sherfese, L., Wells, G. A., and Tang, A. S. L. (2013) An individual patient meta-

- analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European Heart Journal* 34(46): 3547–3556.
- COSMED (2017) BODPOD Brochure.
<https://www.cosmed.com/hires/Bod_Pod_Brochure_EN_C03837-02-93_A4_print.pdf> Accessed: 6th October 2018.
- Desai, A. S., Mitchell, G. F., Fang, J. C., and Creager, M. A. (2009) Central Aortic Stiffness is Increased in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure* 15(8): 658–664.
- Djoussé, L., Driver, J. A., and Gaziano, J. M. (2009) Relation Between Modifiable Lifestyle Factors and Lifetime Risk of Heart Failure. *JAMA* 302(4): 394.
- Dunlay, S. M., Roger, V. L., and Redfield, M. M. (2017) Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 14: 591–602.
- Edelmann, F. (2015) Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz. *Herz* 40(2): 176–184.
- Edelmann, F., Gelbrich, G., Düngen, H.-D., Fröhling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Töpper, A., Lashki, D. J., Schwarz, S., Herrmann-Lingen, C., Löffler, M., Hasenfuss, G., Halle, M., and Pieske, B. (2011) 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. *Journal of the American College of Cardiology* 58(17): 1780–1791.
- Edelmann, F., Gelbrich, G., Duvinage, A., Stahrenberg, R., Behrens, A., Prettin, C., Kraigher-Krainer, E., Schmidt, A. G., Düngen, H.-D., Kamke, W., Tschöpe, C., Herrmann-Lingen, C., Halle, M., Hasenfuss, G., Wachter, R., and Pieske, B. (2013) Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction — Results of the Aldo-DHF trial. *International Journal of Cardiology* 169(6): 408–417.
- Erdei, T., Smiseth, O. A., Marino, P., and Fraser, A. G. (2014) A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *European Journal of Heart Failure* 16(12): 1345-61.
- Faris, R., Flather, M., Purcell, H., Henein, M., Poole-Wilson, P., and Coats, A. (2002) Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *International journal of cardiology* 82(2): 149–58.
- Feldman, T., Mauri, L., Kahwash, R., Litwin, S., Ricciardi, M. J., Van Der Harst, P., Penicka, M., Fail, P. S., Kaye, D. M., Petrie, M. C., Basuray, A., Hummel, S. L., Forde-Mclean, R., Nielsen, C. D., Lilly, S., Massaro, J. M., Burkhoff, D., and Shah, S. J. (2018) Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF i [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 137(4): 364–375.
- Ferrari, R., Böhm, M., Cleland, J. G. F., Paulus, W. J. S., Pieske, B., Rapezzi, C., and Tavazzi, L. (2015) Heart failure with preserved ejection fraction: Uncertainties and dilemmas. *European Journal of Heart Failure* 17(7): 665–671.

- Fields, D. A., Gunatilake, R., and Kalaitzoglou, E. (2015) Air Displacement Plethysmography. *Nutrition in Clinical Practice* 30(2): 219–226.
- Flather, M. D., Shibata, M. C., Coats, A. J. S., Van Veldhuisen, D. J., Parkhomenko, A., Borbola, J., Cohen-Solal, A., Dumitrascu, D., Ferrari, R., Lechat, P., Soler-Soler, J., Tavazzi, L., Spinarova, L., Toman, J., Böhm, M., Anker, S. D., Thompson, S. G., and Poole-Wilson, P. A. (2005) FASTTRACK Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal* 26(3): 215–225.
- Fonarow, G. C., Stough, W. G., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Sun, J. L., Yancy, C. W., and Young, J. B. (2007) Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 50(8): 768–777.
- Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., and Ohte, N. (2016) Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology* 23(1): 78–85.
- Genger, M., and Binder, T. (2014) Leitlinie zur Beurteilung der Füllungsdrücke und der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 21(1–2): 14–19.
- Gevaert, A. B., Lemmens, K., Vrints, C. J., and Van Craenenbroeck, E. M. (2017) Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017.
- Gorter, T. M., van Veldhuisen, D. J., Voors, A. A., Hummel, Y. M., Lam, C. S. P., Berger, R. M. F., van Melle, J. P., and Hoendermis, E. S. (2018) Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *European heart journal cardiovascular Imaging* 19(4): 425–432.
- Greer, B. K., Edsall, K. M., and Greer, A. E. (2016) Reliability of BOD POD Measurements Remains High after a Short-Duration Low-Carbohydrate Diet. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 26(2): 145–149.
- Guazzi, M., Myers, J., and Arena, R. (2005) Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 46(10): 1883–1890.
- Gupte, A. A., and Hamilton, D. J. (2016) Exercise Intolerance In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 12(2): 105–109.
- Guyatt, G. H., Sullivan, M. J., Thompson, P. J., Fallen, E. L., Pugsley, S. O., Taylor, D. W., and Berman, L. B. (1985) The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Canadian Medical Association journal* 132(8): 919–23.
- Hamo, C. E., Heitner, J. F., Pfeffer, M. A., Kim, H.-Y., Kenwood, C. T., Assmann, S. F., Solomon, S. D., Boineau, R., Fleg, J. L., Spertus, J. A., and Lewis, E. F. (2015)

- Baseline distribution of participants with depression and impaired quality of life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial. *Circulation. Heart failure* 8(2): 268–77.
- Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Kritchevsky, S., Eggebeen, J., and Kitzman, D. W. (2013) Impaired Aerobic Capacity and Physical Functional Performance in Older Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction: Role of Lean Body Mass. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 68(8): 968–975.
- Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., John, J. M., Stewart, K. P., Morgan, T. M., and Kitzman, D. W. (2011) Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 58(3): 265–274.
- Haykowsky, M. J., and Kitzman, D. W. (2014) Exercise Physiology in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 10(3): 445–452.
- Haykowsky, M. J., Kouba, E. J., Brubaker, P. H., Nicklas, B. J., Eggebeen, J., and Kitzman, D. W. (2014) Skeletal Muscle Composition and Its Relation to Exercise Intolerance in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology* 113(7): 1211–1216.
- Haykowsky, M. J., Tomczak, C. R., Scott, J. M., Paterson, D. I., and Kitzman, D. W. (2015) Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Journal of Applied Physiology* 119(6): 739–744.
- Hirai, D. M., Musch, T. I., and Poole, D. C. (2015) Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 309(9): H1419–H1439.
- Hjalmarson, Å., Goldstein, S., Fagerberg, B., Wedel, H., Waagstein, F., Kjeksus, J., Wikstrand, J., El Allaf, D., Vitovec, J., Aldershvile, J., Halinen, M., Dietz, R., Neuhaus, K.-L., Jánosi, A., Thorgeirsson, G., Dunselman, P. H. J. M., Gullestad, L., Kuch, J., Herlitz, J., Rickenbacher, P., Ball, S., Gottlieb, S., and Deedwania, P. (2000) Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Journal of the American Medical Association* 283(10): 1295–1302.
- Hwang, J.-W., Kang, S.-J., Lim, H.-S., Choi, B.-J., Choi, S.-Y., Hwang, G.-S., Yoon, M.-H., Shin, J.-H., and Tahk, S.-J. (2012) Impact of Arterial Stiffness on Regional Myocardial Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Hypertension. *Journal of Cardiovascular Ultrasound* 20(2): 90.
- Hwang, M. H., Yoo, J. K., Kim, H. K., Hwang, C. L., Mackay, K., Hemstreet, O., Nichols, W. W., and Christou, D. D. (2014) Validity and reliability of aortic pulse wave velocity and augmentation index determined by the new cuff-based SphygmoCor Xcel. *Journal of Human Hypertension* 28(8): 475–481.
- Jones, W. S., Clare, R., Ellis, S. J., Mills, J. S., Fischman, D. L., Kraus, W. E., Whellan, D. J., O'Connor, C. M., and Patel, M. R. (2011) Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION). *American Journal of Cardiology* 108(3): 380–384.

- Kindermann, W., Simon, G., and Keul, J. (1979) The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 42(1): 25–34.
- Kitzman, D. W., Brubaker, P., Morgan, T., Haykowsky, M., Hundley, G., Kraus, W. E., Eggebeen, J., and Nicklas, B. J. (2016) Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 315(1): 36–46.
- Kitzman, D. W., Nicklas, B., Kraus, W. E., Lyles, M. F., Eggebeen, J., Morgan, T. M., and Haykowsky, M. (2014) Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 306(9): H1364–H1370.
- Kroidl, R. F., Schwarz, S., and Lehnigk, B. (2007) *Kursbuch Spiroergometrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kuznetsova, T. Y., Korneva, V. A., Bryantseva, E. N., Barkan, V. S., Orlov, A. V., Posokhov, I. N., and Rogoza, A. N. (2014) The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vascular Health and Risk Management* 10: 247–251.
- Lam, C. S. P., Rienstra, M., Tay, W. T., Liu, L. C. Y., Hummel, Y. M., van der Meer, P., de Boer, R. A., Van Gelder, I. C., van Veldhuisen, D. J., Voors, A. A., and Hoendermis, E. S. (2017) Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC. Heart failure* 5(2): 92–98.
- Lewis, E. F., Lamas, G. A., O’Meara, E., Granger, C. B., Dunlap, M. E., McKelvie, R. S., Probstfield, J. L., Young, J. B., Michelson, E. L., Halling, K., Carlsson, J., Olofsson, B., McMurray, J. J. V., Yusuf, S., Swedberg, K., and Pfeffer, M. A. (2007) Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *European Journal of Heart Failure* 9(1): 83–91.
- Li, S., Zhang, X., Dong, M., Gong, S., Shang, Z., Jia, X., Chen, W., Yang, J., and Li, J. (2018) Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 97(35): e11942.
- Little, W. C., Kitman, D. W., and Cheng, C. P. (2000) Diastolic dysfunction as a cause of exercise intolerance. *Heart failure reviews* 5(4): 301–6.
- Little, W. C., and Borlaug, B. A. (2015) Exercise Intolerance In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure* 8: 233–235.
- Lüers, C., Trippel, T. D., Seeländer, S., Wachter, R., Hasenfuss, G., Lindhorst, R., Bobenko, A., Nolte, K., Pieske, B., and Edelmann, F. (2017) Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF—A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. *Journal of the American Society of Hypertension* 11(5): 303–313.
- Martin, D., Lehnertz, K., and Carl, K. (2001) *Handbuch Trainingslehre*. 3rd ed. Schorndorf: Hofmann.

- Mattace-Raso, F. U. S., Hofman, A., Verwoert, G. C., Wittemana, J. C. M., Wilkinson, I., Cockcroft, J., McEniery, C., Yasmin, Laurent, S., Boutouyrie, P., Bozec, E., Hansen, T. W., Torp-Pedersen, C., Ibsen, H., Jeppesen, J., Vermeersch, S. J., Rietzschel, E., De Buyzere, M., Gillebert, T. C., van Bortel, L., Segers, P., Vlachopoulos, C., Aznaouridis, C., Stefanadis, C., Benetos, A., Labat, C., Lacolley, P., Stehouwer, C. D. A., Nijpels, G., Dekker, J. M., Ferreira, I., Twisk, J. W. R., Czernichow, S., Galan, P., Hercberg, S., Pannier, B., Guérin, A., London, G., Kennedy Cruickshank, J., Anderson, S. G., Paini, A., Agabiti Rosei, E., Lorenza Muiesan, M., Salvetti, M., Filipovsky, J., Seidlerova, J. and Dolejsova, M. (2010) Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *European Heart Journal* 31(19): 2338–2350.
- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C.-E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J. G., Katova, T., Kitakaze, M., Ljungman, C. E. A., Merkely, B., Nicolau, J. C., O'Meara, E., Petrie, M. C., Vinh, P. N., Schou, M., Tereshchenko, S., Verma, S., Held, C., DeMets, D. L., Docherty, K. F., Jhund, P. S., Bengtsson, O., Sjöstrand, M., and Langkilde, A.-M. (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 381(21): 1995–2008.
- Meluzín, J., Sitar, J., Křístek, J., Prosecký, R., Pešl, M., Podroužková, H., Soška, V., Panovský, R., and Dušek, L. (2011) The role of exercise echocardiography in the diagnostics of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *European Journal of Echocardiography* 12(8): 591–602.
- Montero, D., and Diaz-Cañestro, C. (2018) Determinants of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 254: 224–229.
- Murad, K., and Kitzman, D. W. (2012) Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: Implications for management. *Heart Failure Reviews* 17(4–5): 581–588.
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Alexandru Popescu, B., and Waggoner, A. D. (2016) 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 17(12): 1321–1360.
- Nakagawa, Y., and Kuwahara, K. (2020) Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. *Journal of Cardiology*.
- Ningthoujam, R., Takhellambam, I. S., and Nongthombam, B. (2016) Underlying principles and theories of common body composition techniques: a systematic review. *International journal of current research* 8(3): 27939–27945.
- Noreen, E. E., and Lemon, P. W. R. (2006) Reliability of Air Displacement Plethysmography in a Large, Heterogeneous Sample. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 38(8): 1505–1509.

- Oktaý, A. A., and Shah, S. J. (2015) Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons. *Current cardiology reviews* 11(1): 42–52.
- Orso, F., Fabbri, G., and Maggioni, A. P. (2016) Epidemiology of Heart Failure. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Basel: Springer International Publishing AG.
- Paulus, W. J., and Tschöpe, C. (2013) A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* 62(4): 263–271.
- Paulus, W. J., Tschöpe, C., Sanderson, J. E., Rusconi, C., Flachskampf, F. A., Rademakers, F. E., Marino, P., Smiseth, O. A., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A. F., Borbély, A., Édes, I., Handoko, M. L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A. G., and Brutsaert, D. L. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 28(20): 2539–2550.
- Pieske, B., Tschöpe, C., De Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C. S. P., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D. A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S. D., Vasan, R. S., Rutten, F. H., Voors, A. A., Ruschitzka, F., Paulus, W. J., Seferovic, P., and Filippatos, G. (2019) How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 40(40): 3297–3317.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., and Wittes, J. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine* 341(10): 709–717.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., and van der Meer, P. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 37: 2129–2200.
- Poole, D. C., Hirai, D. M., Copp, S. W., and Musch, T. I. (2012) Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 302(5): H1050–H1063.
- Rector, T. S., Carson, P. E., Anand, I. S., McMurray, J. J., Zile, M. R., McKelvie, R. S., Komajda, M., Kuskowski, M., Massie, B. M., and I-PRESERVE Trial Investigators (2012) Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circulation. Heart failure* 5(2): 217–25.
- Reddy, Y. N. V., Rikhi, A., Obokata, M., Shah, S. J., Lewis, G. D., Abouezzedine, O. F., Dunlay, S., McNulty, S., Chakraborty, H., Stevenson, L. W., Redfield, M. M., and Borlaug, B. A. (2020) Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *European Journal*

of Heart Failure: 1–10.

- Rubinshtein, R., Kuvin, J. T., Soffler, M., Lennon, R. J., Lavi, S., Nelson, R. E., Pumper, G. M., Lerman, L. O., and Lerman, A. (2010) Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal* 31(9): 1142–1148.
- Santos, M., Opatowsky, A. R., Shah, A. M., Tracy, J., Waxman, A. B., and Systrom, D. M. (2015) Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: Implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure* 8(2): 278–285.
- Sarelius, I., and Pohl, U. (2010) Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms. *Acta physiologica (Oxford, England)* 199(4): 349–65.
- Schnabel, G., Harre, H.-D., and Krug, J. (2008) *Trainingslehre - Trainingswissenschaft: Leistung, Training, Wettkampf*. Aachen: Meyer & Meyer.
- Scrutinio, D., Lagioia, R., Ricci, A., Clemente, M., Boni, L., and Rizzon, P. (1994) Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J* 15(8): 1089–1095.
- Senni, M., Gavazzi, A., Oliva, F., Mortara, A., Urso, R., Pozzoli, M., Metra, M., Lucci, D., Gonzini, L., Cirrincione, V., Montagna, L., Di Lenarda, A., Maggioni, A. P., and Tavazzi, L. (2014) In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *International Journal of Cardiology* 173(2): 163–169.
- Senni, M., Paulus, W. J., Gavazzi, A., Fraser, A. G., Díez, J., Solomon, S. D., Smiseth, O. A., Guazzi, M., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Tschöpe, C., Metra, M., Hummel, S. L., Edelmann, F., Ambrosio, G., Stewart Coats, A. J., Filippatos, G. S., Gheorghide, M., Anker, S. D., Levy, D., Pfeffer, M. A., Gattis Stough, W., and Pieske, B. M. (2014) New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: The importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *European Heart Journal* 35(40): 2797-2811.
- Shah, S. J., Katz, D. H., and Deo, R. C. (2014) Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 10(3): 407–418.
- Shah, S. J., Kitzman, D. W., Borlaug, B. A., Van Heerebeek, L., Zile, M. R., Kass, D. A., and Paulus, W. J. (2016) Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 134: 73–90.
- Singh, I., Rahaghi, F. N., Naeije, R., Oliveira, R. K. F., Systrom, D. M., and Waxman, A. B. (2019) Right Ventricular-Arterial Uncoupling During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Role of Pulmonary Vascular Dysfunction. *Chest* 156(5): 933-943.
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Redfield, M. M., Rouleau, J. L., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Zile, M. R., Desai, A. S., Claggett, B., Jhund, P. S., Boytsov, S. A., Comin-Colet, J., Cleland, J., Düngen, H.-D., Goncalvesova, E., Katova, T., Kerr Saraiva, J. F., Lelonek, M., Merkely, B., Senni, M., Shah, S. J., Zhou,

- J., Rizkala, A. R., Gong, J., Shi, V. C., and Lefkowitz, M. P. (2019) Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 381(17): 1609–1620.
- Stahrenberg, R., Duvinage, A., Mende, M., Gelbrich, G., auf der Heide, W., Düngen, H.-D., Binder, L., Nolte, K., Herrmann-Lingen, C., Hasenfuß, G., Pieske, B., Wachter, R., and Edelmann, F. (2015) Determinants of submaximal exercise capacity in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction—results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Failure* 2(2): 76–84.
- Swedberg, K., Idanpaan-Heikkila, U., and Remes, J. (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New England Journal of Medicine* 316(23): 1429–1435.
- Takagi, T. (2017) Diastolic stress echocardiography. *Journal of Echocardiography* 15(3): 99-109.
- Taylor, R. S., Davies, E. J., Dalal, H. M., Davis, R., Doherty, P., Cooper, C., Holland, D. J., Jolly, K., and Smart, N. A. (2012) Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *International Journal of Cardiology* 162(1): 6-13.
- The SOLVD Investigators, Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., and Cohn, J. N. (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine* 325(5): 293–302.
- Theuns, D. A. M. J., Smith, T., Hunink, M. G. M., Bardy, G. H., and Jordaens, L. (2010) Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace* 12(11): 1564–1570.
- Townsend, R. R., Black, H. R., Chirinos, J. A., Feig, P. U., Ferdinand, K. C., Germain, M., Rosendorff, C., Steigerwalt, S. P., and Stepanek, J. A. (2015) Clinical Use of Pulse Wave Analysis: Proceedings From a Symposium Sponsored by North American Artery. *Journal of Clinical Hypertension* 17(7): 503–513.
- Townsend, R. R., Wilkinson, I. B., Schiffrin, E. L., Avolio, A. P., Chirinos, J. A., Cockcroft, J. R., Heffernan, K. S., Lakatta, E. G., McEniery, C. M., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Nichols, W. W., Urbina, E. M., Weber, T., and American Heart Association Council on Hypertension (2015) Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 66(3): 698–722.
- Tschöpe, C., Van Linthout, S., Spillmann, F., Klein, O., Biewener, S., Remppis, A., Gutterman, D., Linke, W. A., Pieske, B., Hamdani, N., and Roser, M. (2016) Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HFpEF. *International Journal of Cardiology* 203: 1061–1066.
- Ulmer, H.-V. (2000) *Arbeits- und Sportphysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Upadhyya, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., and Kitzman, D. W. (2015a) Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: More than a heart

- problem. *Journal of Geriatric Cardiology* 12(3): 294–304.
- Upadhyia, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., and Kitzman, D. W. (2015b) Sarcopenic Obesity and the Pathogenesis of Exercise Intolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Current Heart Failure Reports* 12(3): 205–214.
- Upadhyia, B., and Kitzman, D. W. (2019) Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clinical cardiology* 43(2): 145-155.
- van Heerebeek, L., Hamdani, N., Falcão-Pires, I., Leite-Moreira, A. F., Begieneman, M. P. V., Bronzwaer, J. G. F., van der Velden, J., Stienen, G. J. M., Laarman, G. J., Somsen, A., Verheugt, F. W. A., Niessen, H. W. M., and Paulus, W. J. (2012) Low Myocardial Protein Kinase G Activity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 126(7): 830–839.
- Wan, S.-H., Vogel, M. W., and Chen, H. H. (2014) Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 63(5): 407–416.
- Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Whipp, B. J., and Casaburi, R. (1994) *Principles of exercise testing and interpretation*. 2nd ed. U.S.: Lea & Febiger.
- Weber, H. (2008) *Herzinsuffizienz: Vom Symptom zum Therapie-Erfolg*. 1st ed. Wien: Springer.
- Weiss, K., Schär, M., Panjrath, G. S., Zhang, Y., Sharma, K., Bottomley, P. A., Golozar, A., Steinberg, A., Gerstenblith, G., Russell, S. D., and Weiss, R. G. (2017) Fatigability, Exercise Intolerance, and Abnormal Skeletal Muscle Energetics in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 10(7): e004129.
- Westermann, D., Lindner, D., Kasner, M., Zietsch, C., Savvatis, K., Escher, F., von Schlippenbach, J., Skurk, C., Steendijk, P., Riad, A., Poller, W., Schultheiss, H.-P., and Tschöpe, C. (2011) Cardiac Inflammation Contributes to Changes in the Extracellular Matrix in Patients With Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure* 4(1): 44–52.
- Wonisch, M., Fruhwald, F., Hofmann, P., Hödl, R., Klein, W., Kraxner, W., Maier, R., Pokan, R., Smekal, G., and Watzinger, N. (2003) Kardiologie. *Austrian Journal of Cardiology* 10(9): 383–390.
- Yamaoka-Tojo, M. (2017) Endothelial Function for Cardiovascular Disease Prevention and Management. *International Journal of Clinical Cardiology* 4(103).
- Zakeri, R., Borlaug, B. A., McNulty, S. E., Mohammed, S. F., Lewis, G. D., Semigran, M. J., Deswal, A., LeWinter, M., Hernandez, A. F., Braunwald, E., and Redfield, M. M. (2014) Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circulation. Heart failure* 7(1): 123–30.
- Zakeri, R., and Cowie, M. R. (2018) Heart failure with preserved ejection fraction: Controversies, challenges and future directions. *Heart* 104(5): 377–384.
- Zoladz, J. A., and Grassi, B. (2012) Maximal Oxygen Uptake (VO₂max). In: Moreen, F. C. (eds) *Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease*. Berlin, Heidelberg: Springer.

8. Anhang

8.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Miriam Schilling, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Peripher vaskuläre, zentral kardiale und metabolische Parameter und deren Wert als Prädiktoren für Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion“ / „Peripheral vascular, central cardiac and metabolic parameters and their value as predictors of functional capacity in patients with heart failure with left-ventricular preserved ejection fraction“ 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 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 Miriam Schilling

8.2 Lebenslauf

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

Datum

Unterschrift Miriam Schilling

8.3 Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. Frank Edelmann richten, für die Überlassung dieses interessanten Themas, die freundliche Atmosphäre während der Betreuung und die kompetente Unterstützung während der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Dr. med. Anna Feuerstein danke ich für ihre sehr engagierte Betreuung, für die konstruktiven Kommentare, motivierenden Worte und stetige Hilfsbereitschaft während des gesamten Zeitraums der Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Meinhard Mende für seine zuverlässige, tatkräftige Unterstützung und die prompte Beantwortung meiner Mails, wenn es um statistische Fragen ging und für seine Hilfe bei der Datenauswertung.

Mein Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe Edelmann aus der Clinical Research Unit am Charité Campus Virchow Klinikum. Jede/r Einzelne des Teams war stets hilfsbereit, aufgeschlossen und kollegial. So haben das Erlernen der zahlreichen Untersuchungsmethoden, die nachfolgende Arbeit und die anregenden fachlichen Gespräche in diesem angenehmen Klima großen Spaß gemacht.

Außerdem danke ich meinen Eltern und Moritz Wittner für deren wertvolle Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit.