

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

DISSERTATION

Nicht-invasive Messung des Herzzeitvolumens bei Patienten
mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion unter
Belastung

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Beckmann

aus Tett nang

Datum der Promotion: 4. März 2022

Vorwort

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Düngen H-D. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292-300.

Genderhinweis

Im Text wurde allein aus Gründen der besseren Lesbarkeit durchgängig die männliche Form verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten allerdings für beide Geschlechter gleichermaßen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
Herzinsuffizienz	9
Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion	10
Messung des Herzzeitvolumens	13
Aktuell gebräuchliche Systeme	13
Gegenüberstellung der einzelnen Methoden.....	20
Messung des Herzzeitvolumens unter Belastung	22
Die Spiroergometrie.....	23
Fragestellung	26
2. Methodik	27
ENDO-CEC-Studie	27
Patientenkollektiv.....	27
Kriterien HFpEF	28
Kriterien AHT	28
Ausschlusskriterien.....	29
Studienablauf.....	30
Statistische Methoden	32
3. Ergebnisse	32
Studienpopulation.....	32
Ergebnisse der NICOM-Messung und Spiroergometrie.....	35
Korrelationsanalysen	38

4. Diskussion.....	42
Ist NICOM ein in der klinischen Praxis anwendbares Verfahren, um das HZV unter Belastung bei Patienten mit AHT und HFpEF zu messen?	42
Inwiefern korrelieren die Ergebnisse von NICOM mit denen der Spiroergometrie und welchen Zusatznutzen NICOM?	43
Die Bedeutung von Surrogatparametern in der HFpEF-Forschung	45
Welche Korrelation besteht zwischen Echo-Surrogatparametern und den Ergebnissen der NICOM?	45
Bioreactance in der Praxis	45
Limitationen und Auffälligkeiten	47
Zusammenfassung und Ausblick.....	48
Literaturverzeichnis.....	49
Eidesstattliche Versicherung	56
Lebenslauf.....	59
Publikationsliste	61
Publikationen	61
Kongressbeiträge	61
Danksagung	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Echokardiographie, PW-Doppler über der Mitralklappe (oben), PW-Gewebe-Doppler über dem Mitralanulus (unten). Links normal. Mitte: E/A verkleinert. Rechts: E/e' vergrößert. Veröffentlicht von Asbjørn Støylen unter Creative Commons-ShareAlike 3.0 Unported (CC BY-SA 3.0) https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en [11]	12
Abbildung 2: Graphische Darstellung der Impedanzkardiographie. EKG = Elektrokardiographie, IMP = Impedanzkurve, IKG = Impedanzkardiographie, entsprechend der ersten Ableitung der IMP, LVET = linksventrikuläre Auswurfzeit, PEP = prä-Ejektions Periode. Mit freundlicher Genehmigung von Stefanie Quandt, Medizinelektronik Kuttner GmbH und Co. KG [30]	18
Abbildung 3: Funktionsprinzip eines Pneumotachographen. Gemeinfreie Abbildung („public domain“) [34].....	24
Abbildung 4: Skizzierter Versuchsaufbau	31
Abbildung 5: Studienpopulation.....	33
Abbildung 6: Boxplot des maximal erreichten Cardiac Output (CO _{max}) (l/min).....	37
Abbildung 7: Boxplot des Anteils der erreichten maximalen Herzfrequenz an der erwarteten Herzfrequenz. Grenzwert 80% definiert die chronotrope Inkompetenz....	38
Abbildung 8: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (CO _{max}) und maximaler Sauerstoffaufnahme (SV _{max}) in der HFpEF- (links) bzw. AHT-Gruppe (rechts).	38
Abbildung 9: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (CO _{max}) und maximalem Schlagvolumen (SV _{max}) in der HFpEF- (links) bzw. AHT-Gruppe (rechts).	39
Abbildung 10: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (CO _{max}) und maximaler Herzfrequenz (HR _{max}) in der HFpEF- (links) bzw. AHT-Gruppe (rechts).	39
Abbildung 11: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (CO _{max}) und dem Alter über beide Gruppen. $p < 0,01$	40
Abbildung 12: Korrelation zwischen maximalem Cardiac Index und dem linksatrialen Volumenindex (LAVI). $p < 0,05$	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der einzelnen Methoden zur Messung des HZV, ITS = Intensivstation, IMC = Intermediate Care Station, OP = Operationssaal.....	21
Tabelle 2: Wichtige Parameter in der Spiroergometrie.....	25
Tabelle 3: Baseline Charakteristika. NYHA = Dyspnoe-Klassifikation der New York Heart Association. ACE-Hemmer: Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyme, Hb = Hämoglobin, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LAVI = linksatrialer Volumenindex, 6-MWT = 6-Minuten Gehstest, EQ-5D = EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen, SF36 = Short Form (36) Gesundheitsfragebogen.....	35
Tabelle 4: Ergebnisse aus Spiroergometrie und NICOM. VO ₂ = Sauerstoffaufnahme, VE = Atemminutenvolumen, VCO ₂ = Kohlendioxidabgabe, CO = Herzzeitvolumen, CI = Herzzeitvolumenindex, SV = Schlagvolumen, SVI = Schlagvolumenindex, HR = Herzfrequenz, avDO ₂ = arterio-venöse Sauerstoffdifferenz.....	36

Abkürzungsverzeichnis

AHT	Arterielle Hypertonie
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ASS	Acetylsalicylsäure
avDO ₂	Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
BNP	Brain natriuretic peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CO	Siehe HZV
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
ENDO-CEC	Pilotstudie zur Analyse der Endothelfunktion mittels zirkulierender Endothelzellen und Puls-Amplituden-Tonometrie sowie zur nicht-invasiven Herzzeitvolumenmessung unter Belastung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, arterieller Hypertonie und bei diabetischer Nephropathie
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
HF	Herzinsuffizienz
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HZV	Herzzeitvolumen
IKG	Impedanzkardiographie
ITS	Intensivstation
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LOESS	Locally estimated scatterplot smoothing
LVET	Linksventrikuläre Auswurfzeit

LVMl	Linksventrikulärer Masseindex
MRT	Magnetresonanztomographie
NlCOM	Non-invasive Cardiac Output Monitoring (Nicht-invasive Herzzeitvolumenmessung) (Anm.: hiermit ist in der vorliegenden Arbeit immer die Messung mittels Bioreactance gemeint)
NT-proBNP	N-terminal prohormone of BNP (N-terminales Prohormon des BNP)
O ₂	Sauerstoff
OP	Operationssaal
PAK	Pulmonal-arterieller Katheter/Pulmonaliskatheter
PWD	Pulsed-wave-Doppler (gepulster Doppler)
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
SV	Schlagvolumen
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VE	Atemminutenvolumen
VE/VCO ₂	Atemäquivalent CO ₂
VE/VO ₂	Atemäquivalent O ₂
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
Z	Impedanz

Zusammenfassung

Einleitung

Etwa die Hälfte aller Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) leidet an Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF). Bis heute ist weder die Pathogenese dieser Entität komplett verstanden, noch stehen effektive und spezifische Behandlungsmethoden zur Verfügung. Das Leitsymptom der Erkrankung ist die Belastungsdyspnoe, die zu einer insgesamt eingeschränkten Leistungsfähigkeit führt. Hierfür sind neben kardialen auch periphere oder metabolische Effekte verantwortlich. Um die Forschung an spezifischen Therapien der kardialen Einschränkung der an HFpEF leidenden Patienten zu ermöglichen, ist eine genaue Betrachtung der Ätiologie der Leistungseinschränkung von Bedeutung. Mithilfe der nicht-invasiven Herzzeitvolumenmessung (NICOM) können diese Einschränkungen während einer Spiroergometrie erfasst werden.

Methoden

Teil dieser Subgruppenanalyse der ENDO-CEC-Studie waren 51 Patienten, von denen 27 an HFpEF und 24 an arterieller Hypertonie (AHT) ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz litten. Alle wurden einer Spiroergometrie unterzogen während gleichzeitig das Herzzeitvolumen mit dem sogenannten „Bioreactance“-Verfahren bestimmt wurde.

Ergebnisse

Es zeigte sich eine deutliche Leistungsminderung der HFpEF-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, insbesondere beim Herzindex (HFpEF: 5.7 ± 1.1 vs. HT: 6.9 ± 1.3 , l/min/m², $p=0.002$). Auch war dieses Kollektiv signifikant häufiger von chronotroper Inkompetenz betroffen (HFpEF: 55,5 vs. HT: 8,3 %, $p<0.001$). Die Ergebnisse der Spiroergometrie und der NICOM korrelierten hierbei erwartungsgemäß miteinander (Korrelation für maximale Sauerstoffaufnahme und Herzzeitvolumen: HFpEF $R = 0.710$, $p < 0,01$; AHT: $R = 0.545$, $p = 0.06$), was die Validität des Verfahrens unterstreicht. Mittels Bioreactance wird eine genauere Phänotypisierung der HFpEF-Patienten möglich.

Zusammenfassung

Erstmals konnte die klinische Anwendbarkeit der Bioreactance zur Messung des Herzzeitvolumens bei Patienten mit HFpEF demonstriert werden. Die Daten spiegeln die hohe Bedeutung der chronotropen Inkompetenz in dieser Gruppe wider. Auch die weiteren Einschränkungen in Schlagvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz können erfasst werden. Durch die Einführung dieses neuen und einfachen Verfahrens kann die Herzzeitvolumenmessung unter Belastung in Zukunft in einem größeren Kontext, bspw. in pharmakologischen oder Interventionsstudien eingesetzt werden.

Abstract

Introduction

Heart failure is a big burden for ever-aging societies worldwide. Around half of all heart failure patients suffer from heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). This disease has a multifactorial pathophysiology which is up till now not fully understood and therefore not specifically treatable. The main symptom of patients with HFpEF is dyspnea which leads to exercise limitation. It is important to assess the different influences on the disease if you want to develop a specific and effective new therapy. Non-invasive cardiac output monitoring (NICOM) can be used to assess the cardiac influences on the disease, especially during exercise.

Methods

This current study is based on an analysis of a subgroup of participants of the ENDO-CEC study. 51 subjects underwent cardiopulmonary exercise testing of whom 27 were suffering from HFpEF and 24 were suffering from arterial hypertension (AHT) without signs and symptoms of heart failure. During cardiopulmonary exercise testing a new technology based on so-called bioimpedance was used to determine cardiac output non-invasively.

Results

HFpEF patients showed considerable impairment in cardiac parameters during exercise compared to the control group. Their maximum cardiac index was reduced significantly (HFpEF: 5.7 ± 1.1 vs. HT: 6.9 ± 1.3 , l/min/m², $p=0.002$) and they were significantly more often affected by chronotropic incompetence (HFpEF: 55,5 vs. AHT: 8,3 %, $p<0.001$). Results from cardiopulmonary exercise testing and NICOM correlated (correlation of maximum oxygen uptake and maximum cardiac output: (HFpEF $R = 0.710$, $p < 0,01$; AHT: $R = 0.545$, $p = 0.06$). NICOM lets the user differ between the three major reasons for exercise intolerance: reduction in stroke volume, chronotropic incompetence and arteriovenous oxygen difference.

Conclusion

For the first time the clinical applicability of NICOM by bioimpedance in HFpEF patients was demonstrated. Data highlights the importance of chronotropic incompetence in this patient group and make phenotyping of HFpEF patients easy in a study or practice setting. By introducing this new and simple method, cardiac output measurement during exercise testing may in the future be used in a wider context, e.g. in pharmacological or interventional trials.

1. Einleitung

Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz (HF, von engl. „heart failure“) stellt ein zunehmendes gesundheitliches Problem in den alternden Gesellschaften der westlichen Welt dar. Bei weiter steigender Inzidenz und Prävalenz sind heute schon bis zu 2 % der Bevölkerung von ihr betroffen, in der Altersgruppe der über 80-jährigen sogar über 25 % [1]. Dies verursacht neben dem individuellen Leidensdruck der Patienten zusätzlich hohe Kosten für die Gesundheitssysteme, auch in Deutschland [2].

Die Erkrankung ist dabei meist definiert als Veränderung an der Struktur oder Funktion des Herzens, welche zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Bedarf im betroffenen Gewebe führt [3]. Gleichzeitig staut sich nicht gepumptes Blut vor dem Herzen zurück. Klinisch äußert sich dies in den Kardinalsymptomen der Erkrankung: Dyspnoe insbesondere bei Belastung, periphere Ödeme und Schwächegefühl mit Leistungsabnahme. Aufgrund dieser unspezifischen Symptome ist eine korrekte Diagnosestellung nicht immer leicht, insbesondere in einem häufig multimorbiden internistischen Patientenkollektiv. Das Stellen der korrekten Diagnose ist allerdings von großer Bedeutung für die darauffolgende Therapie. Eines der wirkungsvollsten diagnostischen Werkzeuge stellt dabei die Echokardiographie dar. Mit dieser Methode kann das Herz auf verschiedene Aspekte, wie Kammervolumina, Füllungsdrücke, Wandstärken und Klappendefekte hin untersucht werden [4]. Anhand dieser Informationen können die Weichen in Richtung bspw. pharmakologischer oder chirurgischer Intervention gestellt werden. Einer der wichtigsten bei der Echokardiographie erhobenen Messwerte ist die sogenannte Ejektionsfraktion (EF), die den prozentualen Anteil des pro Herzschlag aus der linken Kammer ausgeworfenen Blutes angibt. Der Anteil wird dabei als das Verhältnis zum enddiastolischen Volumen angegeben [4]. Sie kann visuell geschätzt oder standardmäßig mithilfe des angenähert bestimmten enddiastolischen und endsystolischen Volumens der linken Kammer berechnet werden. Hierzu kommt beispielsweise die biplane Simpson-Methode [4] zum Einsatz. Wie weiter oben erwähnt ist ein Hauptkriterium der HF die ungenügende Versorgung des Gewebes mit oxygeniertem Blut. Dennoch muss für die Diagnose der HF die EF nicht unbedingt reduziert sein. Es können auch Störungen u.a. in der Diastole bei normaler EF vorliegen, die zum klinischen Bild der HF führen. Dies wird als HF mit erhaltener EF

(HFpEF, von engl. „preserved EF“) bezeichnet [5].

Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion

Die HFpEF betrifft etwa die Hälfte aller von Herzinsuffizienz betroffenen Patienten [6]. Sie ist dabei erst seit kürzerer Zeit definiert und allgemein als eigenständiges Krankheitsbild akzeptiert als die HF mit reduzierter EF (HFrEF, von engl. „reduced EF“) [7]. Die HFrEF ist hierbei definiert über eine auf unter 40% reduzierte EF sowie klinische Symptome und Zeichen, die mit einer HF vereinbar sind. Entsprechend der europäischen Leitlinien wird die HFpEF dagegen definiert als HF mit EF größer oder gleich 50% mit erhöhten Werten für Brain natriuretic peptide (BNP) auf über 35 pg/mL und/oder N-terminal prohormone of BNP (NT-proBNP) von mehr als 125 pg/mL. Zusätzlich müssen entweder eine relevante strukturelle Veränderung des Herzens mit vergrößertem linkem Vorhof bzw. Hypertrophie des linken Ventrikels vorliegen oder andere funktionelle Kriterien der diastolischen Dysfunktion erfüllt sein. Entsprechend der Leitlinien von 2016 kann auch die Diagnose einer HF mit geringgradig reduzierter EF zwischen 40 und 50%, die ansonsten die Kriterien der HFpEF erfüllt, gestellt werden [5].

Pathophysiologisch liegen der HFpEF dabei mehrere parallel und teils in interindividuell verschiedener Ausprägung vorhandene Prinzipien zugrunde, die an dieser Stelle nur in ihren Grundzügen dargestellt werden können. Zunächst ist die eingeschränkte Relaxationsfähigkeit des Herzens in der Diastole zu nennen, was insbesondere auf eine Versteifung des Myokards mit den dortigen Kardiomyozyten und der extrazellulären Matrix zurückzuführen ist. Diese ist dabei teilweise auch als Folge der konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels bei der HFpEF zu sehen. Hinzu kommen auch regionale systolische Kontraktionsdefizite, die nicht zur Reduktion der EF führen. Zudem ist die sogenannte chronotrope Inkompetenz sehr häufig bei Patienten mit HFpEF zu finden. Sie ist definiert als Erreichen von weniger als 80% der erwarteten maximalen Herzfrequenz unter Belastung. Außerdem liegt meist eine Form der Dysfunktion der kardiovaskulären Reserve vor. Kann sich ein gesundes Herz in der Diastole bei erhöhter Vorlast über einen relativ großen Bereich hinweg ohne signifikanten Anstieg der Füllungsdrücke mit Blut füllen, so gelingt dies dem Herzen vieler HFpEF-Patienten nicht. Auch die systolische Reserve ist häufig reduziert. Insbesondere ist ein zu geringer Anstieg der EF zu verzeichnen.

Neben den nun beschriebenen, rein kardialen Prinzipien sind bei der HFpEF auch vaskuläre Veränderungen zu beobachten, und zwar sowohl im Körper- als auch im Lungenkreislauf. Dies führt zu Störungen bei der sog. ventrikulär-arteriellen Kopplung. Hierbei führt eine erhöhte Gefäßsteifigkeit zu größeren Blutdruckveränderungen unter Belastung mit negativen Auswirkungen auf das diastolische Füllungsverhalten des Herzens [6].

Als dritter wichtiger Faktor für die Entstehung der HFpEF ist eine veränderte Mikrozirkulation bzw. ein veränderter Metabolismus insb. des Muskelgewebes zu nennen. Dies konnte experimentell durch eine reduzierte arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$) nachgewiesen werden[8]. Hierdurch steht der Muskulatur weniger Sauerstoff zur Verfügung, eine Erschöpfung unter Belastung tritt früher ein.

Somit lassen sich in der Pathophysiologie der HFpEF zusammenfassend drei Hauptfaktoren benennen. Als direkt kardial sind ein durch die oben genannten Faktoren unter Belastung reduziertes Schlagvolumen (SV) und eine durch die chronotrope Inkompetenz reduzierte maximale Herzfrequenz zu nennen. Da sich das Herzzeitvolumen (HZV) aus dem Produkt von SV und Herzfrequenz ergibt, reduziert eine verminderte Auswurfleistung. Zusätzlich verschlechtert die reduzierte Verfügbarkeit von Sauerstoff für die Muskulatur durch o.g. Mechanismen die Belastbarkeit der Betroffenen weiter. Hierbei ist zu betonen, dass diese drei Faktoren großen interindividuellen Unterschieden unterworfen sind, was das Krankheitsbild der HFpEF sehr heterogen werden lässt [9].

Das Werkzeug der Wahl zur Diagnose aller Formen der HF ist die Echokardiographie. Hiermit können die oben erwähnten strukturellen genau wie die funktionellen Veränderungen des Herzens nachgewiesen werden. Der vergrößerte linke Vorhof wird hierbei in einem vergrößerten linksatrialen Volumenindex (LAVI) abgebildet. Der hypertrophierte linke Ventrikel spiegelt sich in einem vergrößerten linksventrikulären Masseindex (LVMI) wider. Insbesondere zwei Kriterien der diastolischen Dysfunktion in der Echokardiographie sind weit verbreitet. Dies ist zum einen die E/A-ratio, die durch dopplersonographische Flussprofilmessungen über der Mitralklappe gewonnen wird. Die E-Welle repräsentiert hierbei die frühdiastolische, passive Füllung des linken Ventrikels, während die A-Welle die spätdiastolische, durch die Vorhofkontraktion ausgelöste Füllung des linken Ventrikels darstellt. Im Normalfall ist dabei die E-Welle größer als die A-Welle. Im Rahmen einer diastolischen Funktionseinschränkung

kommt es zur Relaxationsstörung des linken Ventrikels. Die aktive Vorhofkontraktion gewinnt an Bedeutung für die Ventrikelfüllung und die A-Welle wird größer. Von einer leichtgradigen diastolischen Funktionsstörung spricht man dabei ab einer E/A-ratio von $\leq 0,8$. Diese Messung ist nur bei Patienten mit Sinusrhythmus sinnvoll, da nur bei ihnen eine koordinierte Aktivität von Vorhof und Kammer vorliegt.

Als zweites Kriterium kann die E/e'-ratio berechnet werden. Hierzu wird der pulsed wave (PWD) Gewebedoppler über dem medialen bzw. lateralen Ring der Mitralklappe verwendet. Dieser Ring bewegt sich während der Systole in Richtung Herzspitze, in der Diastole dementsprechend in die Gegenrichtung, und zwar auch in zwei größeren Schritten, entsprechend der passiven und aktiven Ventrikelfüllung, was als die e'- bzw. a'-Welle bezeichnet wird. Die E-Welle wird aus der oben beschriebenen Messung des Flusses über der Mitralklappe abgeleitet. In gesunden Individuen liegt der Wert für die E/e'-ratio < 8 und steigt bei diastolischer Dysfunktion an (Abbildung 1) [10].

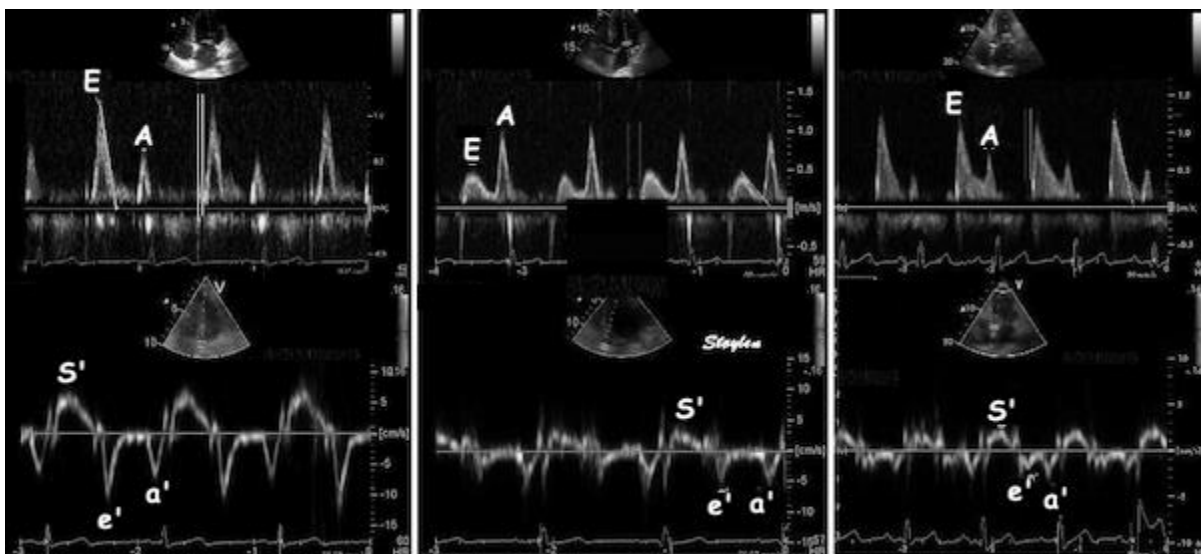


Abbildung 1: Echokardiographie, PW-Doppler über der Mitralklappe (oben), PW-Gewebedoppler über dem Mitralanulus (unten). Links normal. Mitte: E/A verkleinert. Rechts: E/e' vergrößert. Veröffentlicht von Asbjørn Støylen unter Creative Commons-ShareAlike 3.0 Unported (CC BY-SA 3.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en> [11]

All diesen diagnostischen Messungen während der Echokardiographie ist gemein, dass sie Surrogatparameter verwenden, um das definitionsgemäße Missverhältnis zwischen dem über das Blut dem Gewebe zur Verfügung gestellten und dem dort nachgefragten Sauerstoff zu erfassen und zu klassifizieren. Eine direkte Messung des HZV und damit des dem Gewebe zur Verfügung stehenden Blutes insbesondere unter

Belastung ist für die Diagnose der HFpEF nicht vorgesehen.

Messung des Herzzeitvolumens

Die Messung des HZV ist dabei in verschiedenen Situationen von Interesse. Der wohl häufigste Anwendungsfall findet sich in der Intensivmedizin und hier vor allem bei Patienten, bei denen ein Organperfusionsdefizit oder zumindest ein erhöhtes Risiko hierfür vermutet wird. Dies ist insbesondere bei den verschiedenen Formen des Schocks wie beispielsweise dem septischen oder kardiogenen Schock zu erwarten. Gelingt es bei diesen Patienten nicht, durch ein einfacheres Monitoring gesteuert eine zufriedenstellende Verbesserung der kardiovaskulären Gesamtsituation zu erreichen, wird zur Therapieoptimierung oft auf die HZV-Messung zurückgegriffen [12].

Auch intra- und perioperativ kann die Messung des HZV gewünscht und notwendig sein, insbesondere bei Eingriffen an den großen Gefäßen, an den Thoraxorganen oder bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen. Hier sind häufig vorliegende Komorbiditäten, wie zum Beispiel HF oder pulmonalarterielle Hypertonie ein Grund für die Erweiterung des Monitorings um eine HZV-Messung. In der Kardiochirurgie haben verschiedene Verfahren zur HZV-Messung Einzug in die Leitlinien gefunden [13].

In der Kardiologie spielt die Messung des HZV vor allem im Rahmen von Studien eine Rolle. Hierbei wird das HZV auch unter Belastung gemessen, um den Effekt von pharmakologischen, operativen oder trainingstherapeutischen Interventionen auf die Leistungsfähigkeit des Herzens zu beurteilen. Auch prognostische Aussagen lassen sich durch eine solche Messung in gewissen Patientenkollektiven treffen [14].

Aktuell gebräuchliche Systeme

Im Laufe der Jahre wurde eine ganze Reihe verschiedener Systeme entwickelt. Gemein ist ihnen, dass sie alle auf die eine oder andere Weise nur indirekt gemessene Näherungswerte für das HZV angeben können. Eine genaue und direkte Messung am Menschen ist aus technischen Gründen bis heute nicht möglich und wird es in absehbarer Zeit auch nicht sein, denn dazu müsste ein Durchflusssensor entweder direkt vor oder, je nachdem, an welcher Klappe gemessen werden soll, hinter den Herzklappen eingebracht werden. Für kleine Nagetiere im experimentellen Setting stehen solche Geräte zur Verfügung [15]. Aufgrund der hohen Invasivität, der hohen Komplikationsraten und dem geringen Zusatznutzen im Vergleich zu weniger aufwendigen Systemen verbietet sich die Nutzung solcher Geräte jedoch beim

Menschen. Im Folgenden werden die gebräuchlichsten Verfahren zur invasiven und nicht invasiven oder unblutigen Messung des Herzzeitvolumens vorgestellt.

Invasive Systeme

Pulmonalkatheter

Noch immer stellt der Pulmonalkatheter (PAK) den „Goldstandard“ zur Messung des HZV dar. Er verfügt über einen Ballon an der Spitze und wird über eine zentrale Vene, bspw. die Vena jugularis interna, durch den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel bis in den Stamm der Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Nach den Erfindern des heute gebräuchlichen Typs aus den 1960er und 70er Jahren wird er auch als Swan-Ganz-Katheter bezeichnet [16]. Mit ihm können verschiedene Messungen gleichzeitig durchgeführt werden. Zum einen ist dies die Bestimmung des sogenannten Lungenkapillarenverschlussdrucks, welcher meist unter seinem englischen Namen „pulmonary capillary wedge pressure“ geführt wird. Er kann nach Okklusion einer Lungenarterie mittels des am Katheterende angebrachten Ballons distal von jenem gemessen werden und entspricht dem Druck im linken Vorhof. Über weitere Druckabnehmer können die Drücke im rechten Vorhof und Ventrikel direkt bestimmt werden. Mithilfe von Dilutionsverfahren kann auf das HZV rückgeschlossen werden. Hierzu wird kalte Flüssigkeit (bei der Thermodilution) oder eine andere Indikatorflüssigkeit über einen proximalen Schenkel des PAK injiziert. Weiter distal befindet sich ein Messfühler, bspw. ein Thermistor, der Veränderungen im Blutstrom wahrnehmen kann. Aus dem Integral unter der Zeit-Konzentrationskurve in Verhältnis zum injizierten Volumen kann das HZV bestimmt werden. Hierbei müssen in der Regel drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert hieraus gebildet werden, um ein valides Ergebnis zu erhalten. Um die regelmäßigen Injektionen zu vermeiden kann an den PAK auch eine Heizwendel angebracht werden, die das an ihr vorbeiströmende Blut in gewissen Abständen für eine begrenzte Zeit erhitzt. Das Messprinzip mittels des distalen Thermistors bleibt hierbei das gleiche [17].

Beim PAK sind allerdings diverse Risiken, wie die Embolie durch das Platzen des Ballons an der Katheterspitze, das Infektionsrisiko sowie das Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien zu beachten. Außerdem konnte bis heute keine klare Evidenz geschaffen werden, die in „harten Endpunkten“ auf Intensivstationen Vorteile bspw. auf das Überleben von Patienten, zeigt [18].

Pulskonturanalyse

Dilutionsmethoden können allerdings nicht kontinuierlich, sondern auch im Falle der Heizwendel immer nur intermittierend angewendet werden. Daher werden sie, sofern eine kontinuierliche Messung des HZV gewünscht ist, oft um eine sogenannte Pulskonturanalyse ergänzt. Sie geht auf Untersuchungen zum Windkesselmodell [19] zurück und ermöglicht es, aus der charakteristischen Form der Pulswelle, also dem Integral der arteriellen Druckkurve während der Systole, auf das HZV zurückzuschließen. Die Systeme müssen dabei mindestens einmal anhand einer Messung mit einem der oben beschriebenen Dilutionsverfahren geeicht werden. Mithilfe von je nach Hersteller unterschiedlichen Formeln werden dann störende Einflüsse, wie beispielsweise die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie, herausgerechnet [20]. Somit ist es inzwischen möglich, die Messung auch mittels peripherer arterieller Katheter, wie sie bei Intensivpatienten häufig gelegt werden, recht zuverlässig zu ermitteln.

Weiterentwicklungen des Systems benötigen inzwischen auch nicht mehr die Eichung über einen liegenden PAK. Stattdessen genügt ein über einen ZVK gegebener Bolus kalter Flüssigkeit (beim PiCCO™-System) oder eines Lithiumindikators (beim LiDCO™-System), der dann von einem zusätzlichen Sensor am arteriellen Druckabnehmer registriert wird. Somit bleiben aber immer noch zwei invasive Katheter vonnöten, was eine Nutzung im klinischen Alltag außerhalb der Intensivmedizin schwierig macht. Komplette auf den zentralen Venenzugang verzichten können das FloTrac™- und das Vigileo™-System, die anhand demographischer Daten des jeweiligen Patienten eine Kalibration vornehmen. Die Pulskontur wird aber auch bei ihnen über einen liegenden arteriellen Katheter gemessen. Eine hochvalide Messung des HZV ist jedoch mit keinem dieser Systeme zu erreichen, sodass sich Anwender bei den einzelnen Verfahren deren Limitationen in verschiedenen klinischen Situationen bewusst sein sollten und keine klare Empfehlung zu deren Einsatz ausgesprochen werden kann [21].

Nicht-invasive Systeme

Echokardiographie

Die moderne Echokardiographie stellt ein leistungsfähiges Werkzeug in der Diagnostik verschiedener kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen dar und ist aus dem klinischen Alltag inzwischen nicht mehr wegzudenken. Auch die Verfügbarkeit von

Ultraschallgeräten zur Durchführung der Echokardiographien ist inzwischen hoch. Mit ihrer Hilfe kann, neben der in der Herzinsuffizienzdiagnostik immer gemessenen EF auch das HZV bestimmt werden. Hierfür wird die Fläche des fast konstant kreisförmigen linksventrikulären Ausflustrakts (LVOT) gemessen. Im Anschluss wird auch bei diesem Verfahren ein Integral gebildet und hiermit multipliziert. Dieses Integral ist jenes der Geschwindigkeit des PWD über der Aortenklappe [22]. Echokardiographische Untersuchungen sind allerdings sehr abhängig von den Fähigkeiten des Untersuchers, von der Auflösung des Gerätes und auch von Statur und Habitus sowie kardiopulmonaler Situation des jeweiligen Patienten. Unter Belastung wird eine Messung durch Bewegungsartefakte und zusätzlichen Schwierigkeiten beim Einstellen des richtigen Bildausschnitts weiter erschwert.

Magnetresonanztomographie/Computertomographie

Sowohl für die Computertomographie (CT) als auch für die Magnetresonanztomographie (MRT) wurden Protokolle mit und ohne Kontrastmittel entwickelt und validiert, um mit ihrer Hilfe auf das HZV zu schließen [23, 24]. Besondere Limitationen dieser beider Verfahren sind insbesondere in der hohen Strahlenbelastung der CT und der geringen Verfügbarkeit sowie des hohen Preises der MRT zu sehen. Unter (physischer) Belastung sind diese Verfahren allerdings kaum anzuwenden.

Fick'sches Prinzip

Schon im Jahre 1870 stellte Adolph Fick ein Prinzip zur Messung des HZV vor [25]. Ihm zu Ehren wird dieses Prinzip heute das Fick'sche Prinzip genannt. Es lässt sich in folgender Formel zusammenfassen:

$$HZV = \frac{V_{O_2}}{avD_{O_2}} \left[\frac{l}{min} \right]$$

Es fußt auf der Annahme, dass der gesamte über die Lunge aufgenommene Sauerstoff (V_{O_2}) im Steady-State auch vom Körper verbraucht wird. Mithilfe der $avDO_2$, die sich mithilfe einer Blutgasanalyse aus gemischt-venösem und arteriellem Blut zu ermitteln lässt, kann somit auf das HZV rückgeschlossen werden. Es ist hierbei die Bedingung zu stellen, dass höchstens ein zu vernachlässigender pulmonaler Shunt besteht.

Die direkte Messung der $avDO_2$ wurde heute jedoch weitgehend verlassen, da sie die

Platzierung eines zentral liegenden venösen Katheters erforderlich macht. Stattdessen werden heutzutage Rückatmungsverfahren eingesetzt. Hierbei wird eine definierte Gasmischung aus Sauerstoff oder Umgebungsluft und inertem Gas in einen Rückatmungsbeutel gegeben. Über vier bis fünf Atemzüge wird dann gemessen, wie sich die Konzentrationen innerhalb dieses Gasgemisches verändern. Je schneller dabei das zu messende Gas in der Lunge aufgenommen wird, desto höher muss bei konstanter Löslichkeit des Gases auch das HZV sein. Die arterio-venöse Konzentrationsdifferenz ist hierbei allein abhängig von der arteriellen Gaskonzentration, da im venösen Blut zu Beginn des Rückatmungsvorgangs noch kein solches Gas zu finden ist. Wird zu dem Gemisch im Rückatmungsbeutel noch ein nicht in Blut lösliches Gas hinzugefügt, kann noch zusätzlich für unterschiedliche intrapulmonale Diffusionsvolumina der Gase korrigiert werden [26]. Eine kontinuierliche Messung ist mit diesem Verfahren nicht zu erreichen, da dann die Prämisse, dass das venöse Blut frei vom applizierten Gas sein soll, nicht mehr gültig und die Berechnung der $avDO_2$ fehlerhaft wäre.

Impedanzkardiographie

Das Verfahren der Impedanzkardiographie (IKG) basiert auf der Messung einer Impedanz, also eines Wechselstromwiderstandes. Die Entwicklung der heute gebräuchlichen Systeme geht dabei insbesondere auf die Forschungstätigkeiten der US-amerikanischen National Aeronautics and Space Administration (NASA) in den 1960er Jahren zurück [27]. Die Systeme von damals unterscheiden sich von den heutigen zwar im Aussehen, nicht aber in der prinzipiellen Funktionsweise.

Zur Etablierung der Messung wird je eine paarige Elektrode links und rechts am Hals sowie links und rechts am Thorax etwa auf Höhe des Zwerchfells angebracht. Jedes Elektrodenpaar besteht dabei aus einer Elektrode, die eine Wechselspannung hoher Frequenz (im Kilohertzbereich) aber geringer Leistung emittiert und einer, die eine ebensolche aufnehmen kann. Die aufnehmenden Elektroden zeichnen gleichzeitig ein einfaches EKG auf.

Die beiden entsprechenden Elektroden auf selber Höhe sind dabei funktionell gekoppelt. Der angelegte Strom nimmt dann den Weg des geringsten Widerstandes. Im menschlichen Thorax sind dies insbesondere die von gut leitendem Blut gefüllten großen Gefäße, also die Vena cava und die Aorta thoracalis. Beim Weg zwischen den Elektroden ist der Strom einem Widerstand, genauer gesagt einer Impedanz (Z)

ausgesetzt. Diese äußert sich, zusätzlich zu dem aus der Gleichstromtechnik bekannten ohmschen Widerstand, in einer Verschiebung der Phasenwinkel zwischen Wechselspannung und Wechselstrom. Die Verschiebung der Phasenwinkel zueinander wird bei der IKG nicht direkt gemessen [28].

Die Impedanz ist dabei abhängig vom spezifischen Widerstand (ρ) des leitenden Materials, in diesem Fall insbesondere des Blutes, der Querschnittsfläche (A) und der Länge des Leiters (L). Es gilt:

$$Z = \rho \times \frac{L}{A}$$

Die Impedanz wird in ihrem zeitlichen Verlauf als dZ aufgezeichnet und hiervon die erste Ableitung dZ/dt gebildet [29]. Es zeigt sich hierbei ein charakteristischer Kurvenverlauf in den verschiedenen Phasen der Herzaktion.

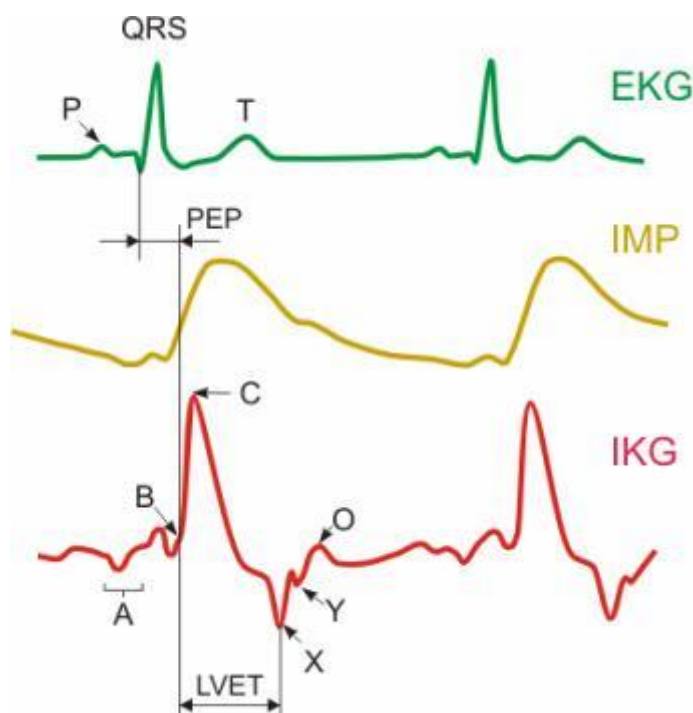


Abbildung 2: Graphische Darstellung der Impedanzkardiographie. EKG = Elektrokardiographie, IMP = Impedanzkurve, IKG = Impedanzkardiographie, entsprechend der ersten Ableitung der IMP, LVET = linksventrikuläre Auswurfzeit, PEP = prä-Ejektions Periode. Mit freundlicher Genehmigung von Stefanie Quandt, Medizinelektronik Kuttner GmbH und Co. KG [30]

Um aus der ersten Ableitung der Impedanz Rückschlüsse auf den Blutfluss im Thorax und somit auf das SV und CO treffen zu können, müssen folgende Annahmen gemacht

werden:

1. Die gemessene thorakale Impedanz ist parallel zur Impedanz des intrathorakalen Blutvolumens
2. Das Blutvolumen zeigt während der gesamten Herzaktion ein konstantes Widerstandsverhalten
3. Der Thorax zwischen den Messpunkten ist zylindrisch und enthält einen genau gleich langen Zylinder, die Aorta
4. Die elektrische Spannung ist überall in diesem Zylinder gleich
5. Die linksventrikuläre Auswurfzeit (LVET) multipliziert mit der maximalen Veränderung der gemessenen Impedanz (entsprechend dem Maximum der ersten Ableitung dZ/dt) ist direkt proportional zum SV [28]

Es ist offensichtlich, dass es sich hierbei nur um Annäherungen an die Wirklichkeit handeln kann. Die linksventrikuläre Auswurfzeit konnte dabei anhand verschiedener Untersuchungen, bspw. solcher, bei denen die IKG simultan mit phonokardiographischen Untersuchungen angewendet wurde [29], dem in Abbildung 2 gezeigten Abschnitt der Ableitung der Impedanz zugeordnet werden.

Die eingehend erwähnten Untersuchungen führten dabei zu folgender Formel zur Berechnung des SV [27]:

$$SV = \rho \times \frac{L^2}{Z_0^2} \times dZ/dt_{max} \times LVET$$

Hierbei ist ρ der spezifische Widerstand des Blutes ($\Omega \cdot cm$), L der Abstand zwischen den Elektroden (cm), Z_0 die statische Impedanz des Thorax zum Zeitpunkt 0 , dZ/dt_{max} die maximale Änderung der gemessenen Impedanz und $LVET$ die linksventrikuläre Auswurfzeit. ρ ist hierbei abhängig von der Zusammensetzung des Blutes und hierbei insb. vom Hämatokrit, wird aber in verschiedenen Arbeiten auch als konstant betrachtet und nimmt dann meist Werte zwischen 135 und 150 $\Omega \cdot cm$ ein.

Bioreactance

In die Berechnung des SV mithilfe der IKG gehen hierbei mit dem Abstand L und der statischen Impedanz Z_0 zwei Variablen ein. Da jede Variable für sich bereits ein Risiko für die Ungenauigkeit der Messung bietet, wurde ein neues Verfahren, die sogenannte „Bioreactance“ entwickelt. Wie bereits oben beschrieben äußert sich die Impedanz

nicht nur wie ein Ohm'scher Widerstand, sondern führt auch noch zur Verschiebung der Phasen zwischen Strom und Spannung. Diese relative Verschiebung der Phasen zueinander wird dabei durch ein Gerät gemessen. Die Platzierung der vier gleichartig wie bei der IKG aufgebauten Elektroden erfolgt dabei einzig auf dem Thorax. Hierbei sind die jeweils auf einer Seite des Thorax platzierten Elektroden paarig geschaltet. Die Übertragung erfolgt also allein zwischen den oben und unten angebrachten Paaren. Die jeweils vertikal näher zueinander gelegenen Elektroden messen die Phasenverschiebung ($\Delta\varphi$) und ein EKG. Die weiter voneinander entfernten senden die benötigte Wechselspannung. Die Messung des linken und rechten Elektrodenpaars wird dann vom Gerät gemittelt und die erste Ableitung der Phasenverschiebung gebildet. Das SV berechnet sich dann ähnlich wie bei der IKG nach folgender Formel [31]:

$$SV = C \times LVET \times d\varphi/dt_{max}$$

Hierbei ist C eine Proportionalitätskonstante, $LVET$ entspricht erneut der linksventrikulären Auswurfzeit und $d\varphi/dt_{max}$ ist die maximale Änderung der Phasenverschiebung zwischen Strom und Spannung.

Ein großer Vorteil sowohl von Bioreactance als auch IKG ist hierbei der geringe notwendige Spezialisierungsgrad des Anwenders der Techniken. Nach kurzer Einweisungsphase können die auf dem Markt verfügbaren Geräte bedient werden und funktionieren dann automatisch, also ohne möglicherweise störenden Einfluss eines Bedieners. Eine kontinuierliche Messung des HZV ist hierbei möglich. Außerdem sind die Kosten für die Messung im Vergleich zu den anderen Verfahren recht niedrig. Es gibt weiterhin nur ein geringes Komplikationsrisiko. Fehlend sind zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch qualitativ hochwertige Nachweise der Validität der Verfahren in verschiedenen Populationen und Bereichen, so zum Beispiel unter Belastung oder in bestimmten Krankheitsbildern.

Gegenüberstellung der einzelnen Methoden

Alle der hier präsentierten Methoden haben ihre Vor- und Nachteile, welche wiederum ihr jeweiliges Einsatzspektrum bedingen. Diese werden in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Name	Nötiger Spezialisierungsgrad des Anwenders	Kontinuierliche Anwendbarkeit	Risiko für Komplikationen	Validität des Verfahrens	Einsatzspektrum	Relative Kosten pro Messung
Invasive Verfahren						
Pulmonalkatheter	++++	-	++++	+++ (Goldstandard)	ITS, OP	++++
Pulskonturanalyse mit Kalibration (PiCCO™ etc.)	+++	+	+++	++	ITS, OP	+++
Pulskonturanalyse ohne Kalibration (Vigileo™ etc.)	++	+	++	++	ITS, IMC, OP	+++
Bildgebende Verfahren						
Echokardiographie	++++	-	+	++	ITS, OP, Kardiologie	++
Computertomographie	++++	-	+	++	Kardiologie	+++
Magnetresonanztomographie	++++	-	+	++	Kardiologie	++++
Fick'sches Prinzip						
Rückatmungsverfahren	++	-	+	+	Kardiologie, Sportmedizin	+
Elektrophysikalische Verfahren						
Bioimpedanz	+	+	+	?	ITS, OP, Kardiologie	+
Bioreaktanz	+	+	+	?	ITS, OP, Kardiologie	+

Tabelle 1: Gegenüberstellung der einzelnen Methoden zur Messung des HZV, ITS = Intensivstation, IMC = Intermediate Care Station, OP = Operationssaal

Messung des Herzzeitvolumens unter Belastung

Wie im Abschnitt HF bereits beschrieben, ist das Hauptsymptom dieser Erkrankung die Belastungsdyspnoe. Dementsprechend gelingt es dem Herzen insbesondere unter Belastung nicht, eine ausreichende Menge mit Sauerstoff gesättigten Blutes für die Muskelarbeit zur Verfügung zu stellen. Es kann daher von Interesse sein, das HZV unter Belastung zu messen. Eine solche Messung ermöglicht bspw. die Differenzierung verschiedener Ursachen der Belastungsdyspnoe, die nicht nur kardial, sondern auch pulmonal oder peripher bedingt sein kann, was insbesondere in multimorbiden Patientenkollektiven von Belang ist. Wird die Messung des HZV seriell durchgeführt, sind auch Beobachtungen von Krankheitsverläufen und Therapieeffekten möglich, die sich als eine Verschlechterung oder Verbesserung des HZV äußern könnten, womit das HZV zum Surrogatparameter wird. Auch in der Sport- und Arbeitsmedizin könnte eine HZV-Messung unter Belastung im Rahmen einer erweiterten Leistungsdiagnostik von Interesse sein. Weiterhin kann eine HZV-Messung unter Belastung zum besseren Verständnis der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen beitragen.

Im klinischen Setting werden dabei verschiedene Methoden genutzt, um Probanden bzw. Patienten zu belasten. Neben physischer Belastung, bspw. auf dem Laufband, auf dem Ergometer oder einer definierten Gehstrecke kommen dabei in der kardiologischen Diagnostik auch pharmakologische Belastungstest (bspw. bei der Dobutamin-Stress-Echokardiographie) zum Einsatz. Alle Verfahren mit physischer Belastung gehen dabei naturgemäß mit Bewegung meist des gesamten Körpers der Untersuchten einher. Dies stellt besondere Anforderungen an die HZV-Messung und die verschiedenen Verfahren sind mehr oder weniger gut hierfür geeignet. Bei den invasiven Verfahren besteht immer die Gefahr der Dislokation des jeweiligen Systems während der Belastung, was neben invaliden Messungen auch zu teils schwerwiegenden Verletzungen der Probanden führen kann. In CT und MRT sind aufgrund räumlicher Beschränkungen nur eingeschränkte Bewegungen möglich. Bei der CT kommt auch noch die hohe Strahlendosis, die mit einer lange dauernden Belastungsuntersuchung verbunden wäre, mit all ihren negativen Effekten als Hindernis dazu. Die Echokardiographie unter Belastung stellt ihrerseits große Herausforderungen an den Untersucher. Während es dem geübten Untersucher fast immer gelingen kann, ein ausreichendes Schallfenster zur Beurteilung der Kinetik des linken Ventrikels zu finden, ist die HZV-Messung mittels PWD über der Aortenklappe

schon deutlich schwerer durchführbar und bleibt daher dem Spezialisten vorbehalten [32]. Die vorgestellten nicht-invasiven Verfahren haben hierbei den Vorteil, dass sie in Bezug auf die Methode der HZV-Messung, also abgesehen von den Risiken der Belastung an sich, im Grunde risikofrei sind. Sind die Rückatmungsverfahren dabei durch mögliche Undichtigkeiten in den Maskensystemen sowie die Unfähigkeit zur kontinuierlichen Messung limitiert, können bei den elektrophysikalischen Verfahren Bewegungsartefakte auftreten.

Die Spiroergometrie

Ein bereits seit längerem in der klinischen Forschung genau wie in der Praxis verwendetes Verfahren zur Leistungsdiagnostik ist die Spiroergometrie. Spirometer sind dabei Geräte zur Messung des Atemvolumens und des Atemstroms bzw. dessen Änderung im zeitlichen Verlauf. Sie beruhen auf verschiedenen Prinzipien, die je nach den spezifischen Anforderungen eingesetzt werden. Ein einfaches Prinzip ist das der Turbine. Eine solche dreht sich dabei im Atemstrom. Je größer der Luftstrom, der an ihr vorbei strömt, desto schneller dreht sich die Turbine. Die Drehzahl wird dann näherungsweise in einen Fluss umgerechnet. Genauer ist allerdings die Verwendung eines sog. Pneumotachographen (Abbildung 3). Er beruht auf der Messung eines Druckunterschiedes zwischen zwei Punkten vor bzw. nach im Luftstrom eingebauten Lamellen. Der Druckunterschied entsteht hierbei durch den Strömungswiderstand, den diese Lamellen dem Luftstrom entgegensetzen. Dieser Widerstand darf allerdings nicht so hoch sein, dass er die Atemarbeit relevant behindert. Die Berechnung des Atemflusses erfolgt dann unter Ausnutzung des Hagen-Poiseuille-Gesetzes. Ein solches Verfahren kann die Basisdiagnostik bei Verdacht auf obstruktive oder restriktive Lungenerkrankungen darstellen [33].

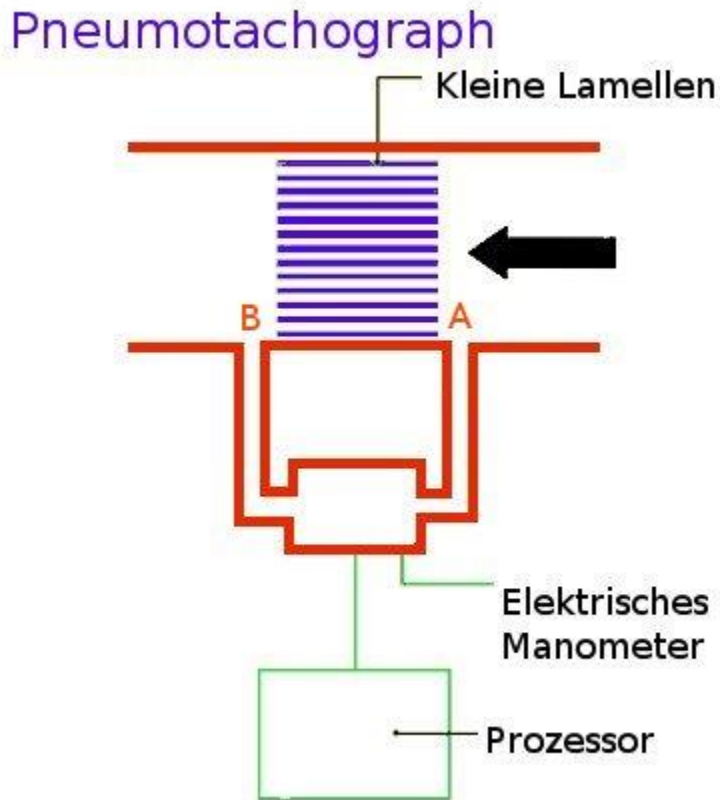


Abbildung 3: Funktionsprinzip eines Pneumotachographen. Gemeinfreie Abbildung („public domain“) [34]

Zur erweiterten Leistungsdiagnostik und auch zur Klärung der Frage, welchen Anteil kardiale oder pulmonale Einschränkungen am jeweiligen Krankheitsbild eines Patienten haben, kann die Spiroergometrie angewandt werden. Die normale Spirometrie wird hierzu erweitert um die Messung der Konzentration der Atemgase, insb. von Sauerstoff (O_2) sowie Kohlenstoffdioxid (CO_2) sowie durch eine Form der Ergometrie, also einer Leistungsdiagnostik, bspw. auf einem Fahrrad- oder einem Laufbandergometer. Die Messung der Atemgaskonzentration erfolgt dabei im Fall von CO_2 meist photometrisch über die Absorption von infrarotem Licht. Für O_2 stehen verschiedene Messmethoden zur Verfügung wie die der galvanischen Zelle oder eine weitere unter Ausnutzung paramagnetischer Eigenschaften des Sauerstoffs. Im Rahmen der Spiroergometrie ist eine besonders schnelle Messung von Belang, weshalb hier meist die sog. Laserdioden-Absorptionsspektroskopie zum Einsatz kommt, die auf der Absorption von Licht einer Wellenlänge von 760nm (also am oberen, roten Ende des Spektrums des sichtbaren Lichts) beruht [33].

Verschiedene Messwerte können während einer Spiroergometrie gewonnen werden.

Aus den gemessenen Größen Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemfluss sowie Gaskonzentration können eine ganze Reihe abgeleiteter Parameter bestimmt werden. Die wichtigsten finden sich in Tabelle 2 [35].

Parameter	Abkürzung	Messverfahren
Atemminutenvolumen	VE	Pneumotachograph, Turbine
Atemfrequenz	AF	Pneumotachograph, Turbine
Atemzugvolumen	VT	Pneumotachograph, Turbine
Sauerstoffaufnahme	VO ₂	$VO_2 = VE \times (FiO_2 - FeO_2)$ FiO ₂ hierbei meist 0,209 (entspricht O ₂ Gehalt der Umgebungsluft) FeO ₂ aus Laserdioden-Absorptionsspektroskopie
Kohlendioxidabgabe	VCO ₂	$VCO_2 = VE \times FeCO_2$ FeCO ₂ aus Infrarotabsorption Die inspiratorische CO ₂ Konzentration kann hierbei vernachlässigt werden
Atemäquivalent CO₂	VE/VCO ₂ VE/VO ₂	Berechnet aus VE und VCO ₂ Berechnet aus VE und VO ₂
Respiratorischer Quotient	R	Berechnet aus VCO ₂ /VO ₂
Herzzeitvolumen	HZV	Berechenbar mittels Rückatmungsverfahren (Fick'sches Prinzip)
Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz	avDO ₂	

Tabelle 2: Wichtige Parameter in der Spiroergometrie

Insbesondere in der Leistungsdiagnostik sind von den vorgenannten Werten die Maximalwerte von Interesse. Je höher die maximale VO₂, desto höher auch die Leistungsfähigkeit des Organismus. Die VO₂ ist hierbei auch direkt vom HZV abhängig. Jeder Liter Blut kann nur eine vom Hämoglobingehalt und der Hüfner-Zahl abhängige Menge an O₂ transportieren. Dazu kommt noch eine sehr geringe Menge O₂, die gelöst im Blut transportiert wird, hier aber vernachlässigt werden soll. Die für die O₂-Transportkapazität maßgebliche Hüfner-Zahl liegt hierbei in vivo bei etwa 1,34ml/g

[36]. Damit könnte ein Mann mit gemitteltem Hämoglobingehalt von 150g/L etwa 201mL O₂ pro Liter Blut transportieren. In der Muskulatur und anderen Organen wird allerdings nur ein Teil des gesamten Sauerstoffs auch wirklich verbraucht. Dieser Teil spiegelt sich in der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (avDO₂) wider. Im Mittel liegt diese Differenz bei etwa 50mL/L, kann aber unter Belastung auch deutlich ansteigen [36]. Unter der Annahme einer konstanten avDO₂ bei maximaler Belastung (die Muskulatur schöpft hier das Maximum an Sauerstoff aus) kann anhand der VO₂ ein Rückschluss auf das (relative) HZV gezogen werden.

Fragestellung

Um die grundsätzliche Machbarkeit einer nicht invasiven HZV-Messung (NICOM) unter Belastung in zwei besonders interessanten Populationen, nämlich Patienten mit AHT und HFpEF zu untersuchen, wurde die vorliegende Untersuchung gestartet. Folgende Fragestellungen sollen dabei beantwortet werden:

1. Ist NICOM ein in der klinischen Praxis anwendbares Verfahren, um das HZV unter Belastung bei Patienten mit AHT und HFpEF zu messen?
2. Inwiefern korrelieren die Ergebnisse von NICOM mit denen der Spiroergometrie und welchen Zusatznutzen erfüllt NICOM?
3. Welche Korrelation besteht zwischen Echo-Surrogatparametern und den Ergebnissen der NICOM?
4. Welche pathophysiologischen Zusammenhänge bei HFpEF lassen sich durch NICOM im Besonderen beleuchten?

2. Methodik

ENDO-CEC-Studie

Bei der ENDO-CEC-Studie¹ handelt es sich um eine Untersucher-initiierte Pilotstudie zur Analyse verschiedener neuartiger, nicht invasiver kardiologischer Messverfahren bei Patienten mit AHT, HFpEF, HFrEF und Patienten mit diabetischer Nephropathie. Sie wurde unter der Clinical-Trials-Nummer NCT 02299960 registriert. Das Studienprotokoll für die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Charité geprüft und genehmigt. Alle Untersuchungen erfolgten im Einklang mit der Erklärung von Helsinki und folgten den Regeln der guten wissenschaftlichen und klinischen Praxis. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der im Rahmen dieser Studie durchgeführten NICOM-Messung.

Patientenkollektiv

In die ENDO-CEC-Studie wurden Patienten aus dem Umfeld der kardiologischen Ambulanz und der Klinik für Kardiologie der Charité, Berlin, Deutschland, aufgenommen. Diese wurden in vier Gruppen eingeteilt: AHT, HFpEF, HFrEF und diabetische Nephropathie. Die AHT- und HFpEF-Gruppen wurden dabei mittels NICOM untersucht. Die eingeschlossenen Patienten mussten dabei zwischen 35 und 80 Jahren alt sein sowie in den vier Wochen vor Einschluss in die Studie klinisch stabil (definiert als kontrollierte Hypertonie, keine Änderung der Medikation und keine Hospitalisierung) gewesen sein. Alle Teilnehmer mussten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Studie erklären.

Die Zahl der Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, ergibt sich unter der Annahme eines Fehlers erster Art mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% und eines Fehlers zweiter Art von 20% sowie einer Power von 80%. Es wurde berechnet, dass unter diesen Voraussetzungen für die Hauptanalyse der ENDO-CEC-Studie, die Beschreibung der Test-Retest-Reliabilität der zu betrachtenden nicht-invasiven Verfahren in den oben genannten Gruppen pro Gruppe 22 Probanden eingeschlossen werden müssen. Dies beruht auf einer erwarteten Intra-Class-Korrelation im Rahmen

¹ Pilotstudie zur Analyse der Endothelfunktion mittels zirkulierender Endothelzellen und Puls-Amplituden-Tonometrie sowie zur nicht-invasiven Herzzeitvolumenmessung unter Belastung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, arterieller Hypertonie und bei diabetischer Nephropathie

der Test-Retest-Reliabilität von 0,8. Aufgrund einer erwarteten Drop-Out-Rate von etwa 10% wurde daher das Ziel des Einschlusses von 25 Probanden je Gruppe gesetzt. Hiervon ausgehend wurde berechnet, dass mit oben genannter Power mit der genannten Probandenzahl in dieser Studie auch der Nachweis von Korrelationen zwischen gemessenem HZV sowie maximaler $VO_2 > 0,6$ erbracht werden kann.

Kriterien HFpEF

Zum Einschluss in die Gruppe HFpEF galten folgende Kriterien:

- Vorliegen einer HFpEF (modifiziert nach Paulus et al. [10]): Baseline-Echokardiografie mit folgenden Befunden:
 - $EF \geq 50\%$ und:
 - Hospitalisierung mit der Diagnose Herzinsuffizienz ≤ 12 Monate und $E/e' > 8$ oder $E' < 8\text{cm/s}$ (medialer Mitralanulus)
oder
 - $BNP \geq 100\text{pg/ml}$ oder $NT\text{-proBNP} \geq 300\text{pg/ml}$ innerhalb der vorausgehenden 6 Monate
oder
 - $LAVI$ (linksatrialer Volumenindex) $> 28\text{ ml/m}^2$ und $E/e' > 8$ oder $E' < 8\text{cm/s}$ (medialer Mitralanulus)
oder
 - Systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys) $> 40\text{mmHg}$ und $E/e' > 8$ oder $E' < 8\text{cm/s}$ (medialer Mitralanulus)
- Durchführbarkeit einer ergometrischen Belastungsuntersuchung
- Sinusrhythmus
- VO_2 unter Belastung $< 20\text{ml/kg/min}$

Kriterien AHT

Zum Einschluss in die Gruppe AHT galten folgende Kriterien:

- Diagnose einer arteriellen Hypertonie mindesten 6 Monate vor Studienteilnahme bei Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung: $EF > 55\%$ und keine Hinweise auf HFpEF gemäß den oben genannten Kriterien
- Klinisch kein Hinweis auf eine koronare Herzerkrankung
- Durchführbarkeit einer ergometrischen Belastungsuntersuchung
- Stabile medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie mindestens 4

Wochen vor Studienteilnahme

- Blutdruck während der Screening-Visite < 140mmHg unter antihypertensiver Medikation.

Ausschlusskriterien

Sofern nicht durch die Einschlusskriterien strengere Maßstäbe angelegt wurden galten für alle Gruppen folgende Ausschlusskriterien:

- Geschäftsunfähigkeit
- Symptomatische koronare Herzerkrankung/Angina pectoris mit Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris von > II
- Kürzlich zurückliegende Koronarintervention < 4 Wochen oder geplante Intervention/aortokoronare Bypass-Operation
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate
- Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Relevantes Klappenvitium > II° Grades
- Hypertrophe obstruktive oder infiltrative Kardiomyopathie (z.B.: Amyloidose)
- Komplexe kongenitale Herzerkrankung
- Aktive Myokarditis
- Signifikante Lungenerkrankung nach Ermessen des Prüfarztes
- Höhergradige Herzrhythmusstörungen nach Ermessen des Prüfarztes
- Geplante Änderung der Begleitmedikation während der Durchführung der Studie
- Geplante oder Zustand nach Herztransplantation
- Cardiac Resynchronisation Therapy implantiert innerhalb der letzten 3 Monate
- Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator oder Herzschrittmacher-Implantation innerhalb der letzten 4 Wochen
- Unkontrollierte Hyper-/Hypotension (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95mmHg)
- Teilnahme an einem Rehabilitationsprogramm
- Bekannte maligne Erkrankung oder eine Erkrankung mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr
- Anämie mit Hämoglobin < 10 g/dl
- Unbehandelte klinisch signifikante Erkrankung der Schilddrüse

Studienablauf

Mögliche Probanden wurden telefonisch zu einer Screening-Visite eingeladen. Die Probanden erklärten sich nach ausführlicher Aufklärung zur Teilnahme an der Studie nach den gegebenen Bedingungen bereit. Im Rahmen der Screening-Visite wurden grundlegende demographische und Baseline-Charakteristika erhoben sowie die oben genannten Kriterien überprüft. Hierzu wurde jeder Patient klinisch untersucht sowie Blutdruck und Puls gemessen. Bei jedem Patienten wurde ein EKG geschrieben sowie Blut zur Analyse im lokalen Labor abgenommen. Außerdem wurde jeder Patient einer ausführlichen Echokardiographie unterzogen, und zwar jeder vom selben Untersucher auf demselben Gerät (Vivid i, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin).

Die Patienten der Gruppen AHT und HFpEF wurden daraufhin zu einer ersten Studienvisite eingeladen, die innerhalb von einer Woche nach der Screening-Visite stattfinden musste. Hier wurden die Patienten zunächst einer Spirometrie unterzogen, um relevante pulmonale Pathologien auszuschließen (INN00500, Innovision ApS, Glamsberg, Dänemark).

Anschließend wurden die Probanden nach lokaler „standard operating procedure“ (SOP) einer Spiroergometrie mit gleichzeitigem NICOM unterzogen. Hierzu wurde ein Fahrradergometer eingesetzt (ergoselect 100, ergoline GmbH, Bitz, Deutschland). Die Spirometrie während der Belastung wurde mit oben erwähntem Gerät der Firma Innovision durchgeführt. Das Gerät wurde hierzu vor jeder Untersuchung geeicht. Gleichzeitig wurde ein EKG abgeleitet sowie das HZV mittels NICOM ermittelt (Cheetah Medical, Boston, Massachusetts, USA). Außerdem wurde währenddessen alle zwei Minuten eine manuelle Blutdruckmessung durchgeführt. Zur Durchführung waren jeweils zwei Untersucher zur gleichzeitigen Bedienung von Spiroergometrie und NICOM notwendig. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 4 dargestellt.

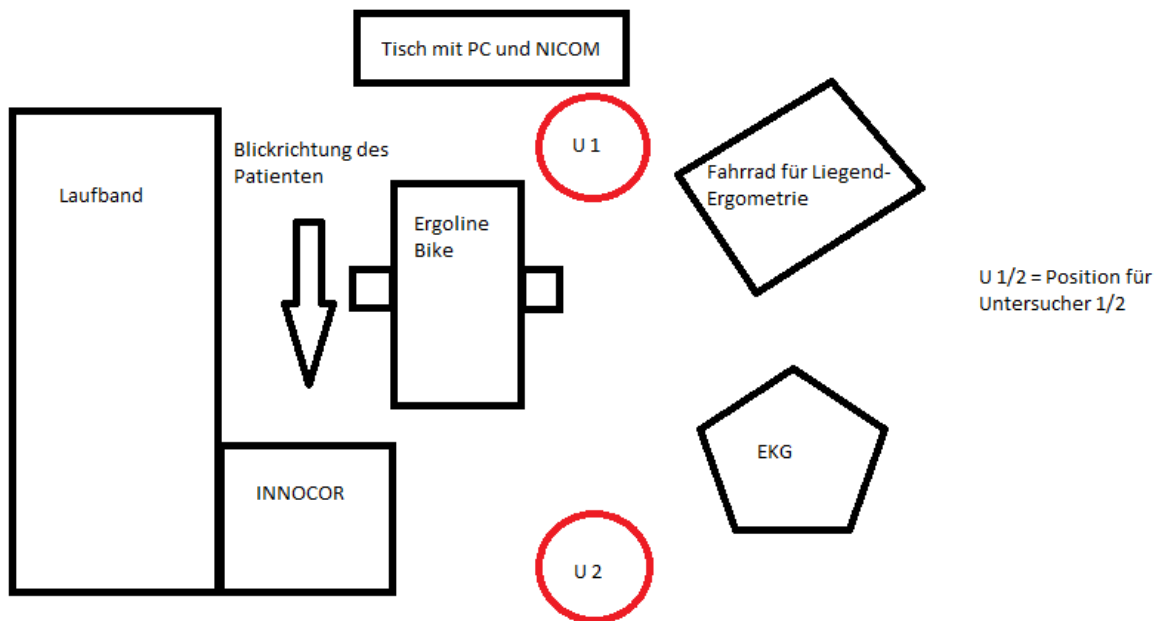


Abbildung 4: Skizzierter Versuchsaufbau

Es wurde ein standardisiertes Belastungsprotokoll verwendet. Dieses bestand aus den folgenden Phasen:

1. Ruhephase von insgesamt drei Minuten Dauer
2. Belastungsphase mit stufenweise um je 25 Watt ansteigender Belastung für jeweils zwei Minuten
3. Der Auslaufphase mit einer Belastung von erneut 25 Watt über zwei Minuten

Die Probanden wurden dabei angehalten, möglichst mit der Frequenz von 60 Umdrehungen/Minute in die Pedale zu treten und sich bis an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit zu belasten. Das Belastungsprotokoll wurde beendet, sobald die Probanden ihr subjektives Leistungsmaximum erreicht hatten, über Dyspnoe, Angina pectoris oder Schmerzen in den Beinen klagten oder anderweitiges Unwohlsein verspürten. Weiterhin wurde das Protokoll bei signifikanten ST-Strecken-Veränderungen im EKG während der Belastung abgebrochen.

Im Anschluss an diese Untersuchung füllten die Probanden zwei Fragebögen zur Lebensqualität bzw. zu ihrem Gesundheitszustand aus. Dies war einerseits der EuroQol 5 Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D), andererseits der Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF-36).

Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit der Software R V 3.3.1 [37] sowie mit SPSS Version 24.0 – Statistical Package for Social Science, IBM® [38] durchgeführt. Mit beiden Programmen wurden auch die untenstehenden Graphiken erstellt. Der Kolmogorow-Smirnow-Test wurde verwendet, um die Ergebnisse auf Normalverteilung hin zu überprüfen. Alle kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung sind im Folgenden als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgelistet. Alle anderen kontinuierlichen Variablen sind als Median und 25. / 75. Perzentile zusammengefasst. Gruppenunterschiede wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Post-hoc Vergleiche zwischen allen Gruppen wurden mittels t-Tests berechnet und p-Werte teilweise mittels der „False Discovery Rate“ Methode angepasst. Signifikanz wurde dabei bei einem Niveau von $p < 0,05$ angenommen. Bei den Korrelationen normalverteilter Variablen ist der Pearson-Korrelationskoeffizient angegeben. Der Test auf Signifikanz erfolgte hierbei zweiseitig. Für das Signifikanzniveau gilt dieselbe Aussage wie für die deskriptive Statistik. Im Falle der Darstellung beider Gruppen in einer Graphik sind die Regressionslinien sowohl als lineare Regression über die gesamte Population als auch als nicht-lineare LOESS (locally estimated scatterplot smoothing) dargestellt. Das Signifikanzniveau bzw. die angegebenen R-Werte beziehen sich jeweils auf die lineare Regression. Bei R-Werten über 0,8 wurde von starker, bei Werten über 0,5 von mittelstarker und bei Werten über 0,3 von einer schwachen positiven Korrelation ausgegangen. Ein Teil der statistischen Auswertung wurde dabei durch den Statistiker Dr. Andreas Busjahn beratend begleitet.

3. Ergebnisse

Studienpopulation

Insgesamt wurden von September 2014 bis Oktober 2015 171 Patienten für die ENDO-CEC Studie voruntersucht. Hiervon entfielen 98 Probanden auf die Gruppen HFpEF und AHT. Von diesen konnten 51 Patienten eingeschlossen werden. 27 von ihnen erfüllten die Kriterien nach HFpEF, 24 konnten in die AHT Gruppe eingeschlossen werden.

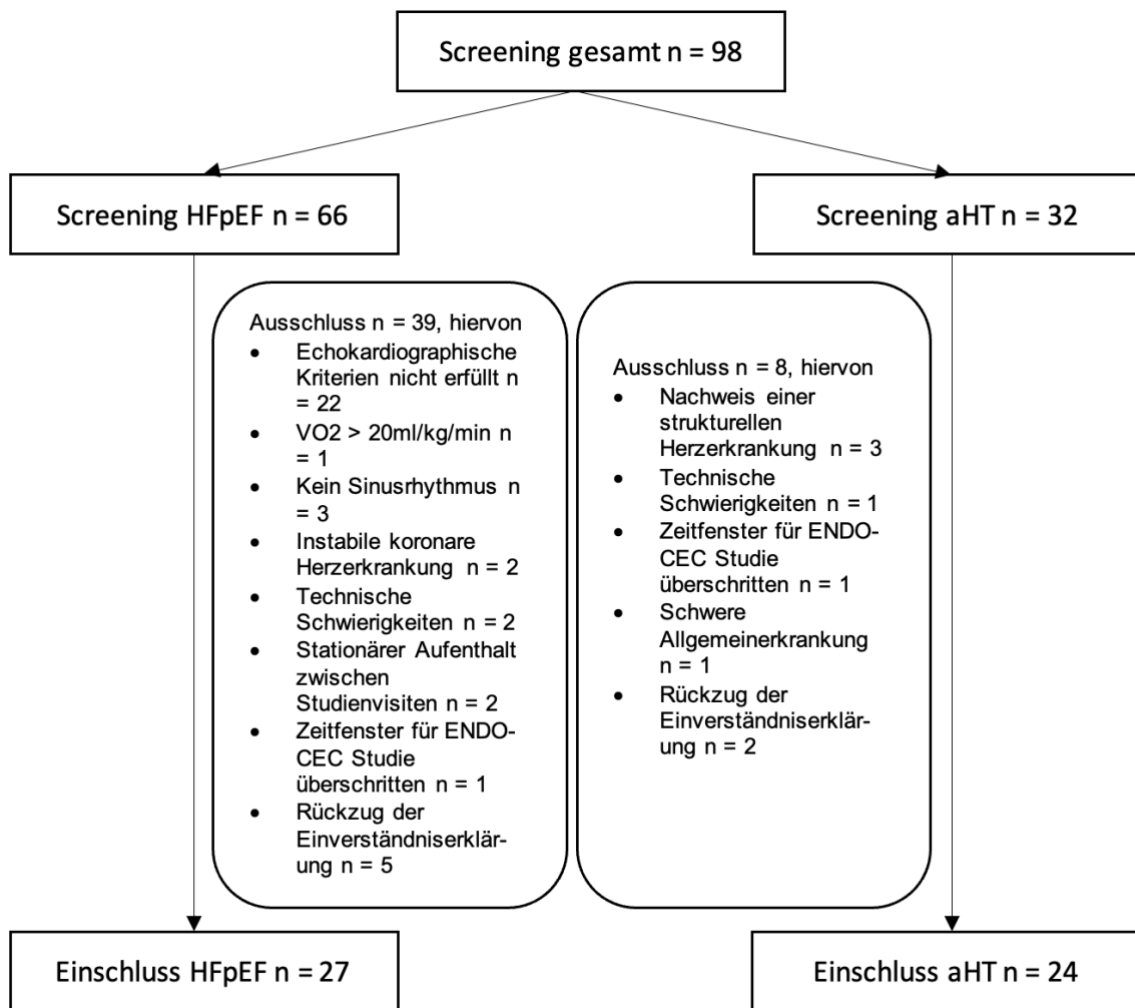


Abbildung 5: Studienpopulation

Die demographischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Auffallend hierbei ist insbesondere das um im Mittel 10 Jahre höhere Alter der Teilnehmer in der HFpEF-Gruppe. Abgesehen hiervon unterscheiden sich die weiteren Daten insbesondere aufgrund der Gruppeneigenschaften. Weiterhin ist festzustellen, dass 29% der Teilnehmer in der aHT-Gruppe mit Betablockern behandelt wurden bei 38% Anteil mit ACE-Hemmern (engl.: „angiotensin-converting enzyme“) in der Arzneimittelanamnese.

Variable	HFpEF	AHT	Gesamte Studienpopulation	p
----------	-------	-----	---------------------------	---

Demographische Daten

n	27	24	51	
Alter (Jahre)	69±8	59±7		0,001
Weiblich, n (%)	12 (44)	10 (42)	22 (43)	1,00
NYHA, n (%)				
I, n (%)	6 (22)	-		
II, n (%)	17 (63)	-		
III, n (%)	4 (15)	-		
IV, n (%)	0 (0)			
Systolischer Blutdruck (mmHg)	137±22	132±8		0,279
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	78±11	86±8		0,004
Herzfrequenz (1/min)	68±12	68±10		0,922
Body mass index (kg/m ²)	28,2±4,1	29,3±6,4		0,455

Medikation, n (%)

Betablocker	20 (74)	7 (29)	27 (53)	0,002
Diuretika	12 (44)	7 (29)	19 (37)	0,385
ACE-Hemmer	12 (44)	9 (38)	21 (41)	0,777
Statine	12 (44)	3 (12)	15 (29)	0,016
Calciumantagonisten	7 (26)	4 (17)	11 (22)	0,508

Labor

Hb (g/dL)	13,8±1.3	14,8±1.5		0,013
TSH (mU/L)	0,895 (0,771/1,19)	1,360 (0,858/2,065)		0,095
Kreatinin (mg/dL)	0,830 (0,742/1,110)	0,835 (0,612/0,972)		0,246
NT-proBNP (pg/mL)	266 (96/366)	61,5 (42,0/94,9)		0,001

<u>Echokardiographie</u>			
Biplan LVEF (%)	59±5	62±6	0,047
LAVI (mL/kg Körpergewicht)	36±10	21,6±4,3	0,001
E/e'	13,0±5,7	10,6±2,4	0,063
E' (cm/s)	5,9±2,9	8,1±2,0	0,003
E/A	1,22±0,85	1,02±0,38	0,287
<u>6 Minuten-Gehtest</u>			
6-MWT (m)	460±63	521±57	<0,001
<u>Fragebögen</u>			
EQ-5D Summenscore	90 (60/90)	100 (90/100)	0,025
SF36 Physical Score	45 (39/52)	53 (47/55)	0,013

Tabelle 3: Baseline Charakteristika. NYHA = Dyspnoe-Klassifikation der New York Heart Association. ACE-Hemmer: Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzymes, Hb = Hämoglobin, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, NT-proBNP = N-Terminal pro hormone of brain natriuretic peptide, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LAVI = linksatrialer Volumenindex, 6-MWT = 6-Minuten Gehtest, EQ-5D = EuroQol 5 Dimensionen Fragebogen, SF36 = Short Form (36) Gesundheitsfragebogen

Ergebnisse der NICOM-Messung und Spiroergometrie

Variable	HFpEF	AHT	p
<u>Qualitätsparameter</u>			
Anzahl gescheiterte NICOM-Messungen	1	0	<0,001
Anzahl gescheiterte spiroergometrische Messungen	5	0	<0,001
<u>Leistungskennziffern</u>			
Maximale Leistung (Watt)	104±20	119±13	0,003
Prozentualer Anteil an der erwarteten Maximalleistung (%)	76±13	77±15	0,746
<u>Respiratorische Parameter</u>			
Maximale VO ₂ pro kg (mL/kg)	17,5±2,9	22,1±5,3	0,001
VE/VCO ₂ slope	33,0±4,8	29,8±4,1	0,019
Maximaler respiratorischer Quotient	1,38±0,1	1,40±0,1	0,623
	1	7	

<u>Kardiale Parameter</u>			
Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg)	178±36	191±26	0,144
Maximaler diastolischer Blutdruck (mmHg)	86±28	105±19	0,012
CO in Ruhe (l/min)	4,6±1,1	5,3±1,1	0,033
CI in Ruhe (l/min/m ²)	2,4±0,5	2,7±0,4	0,027
Maximales CO (l/min)	11,0±2,9	13,8±3,4	0,003
Maximaler CI (l/min/m ²)	5,7±1,1	6,9±1,3	0,002
Minimales SV (mL)	33±7	35±7	0,217
Minimaler SVI (mL/kg)	63±17	70±15	0,160
Maximales SV (mL)	102±24	106±27	0,634
Maximaler SVI (mL/kg)	53±9	52±10	0,638
SV bei maximaler Leistung (mL)	95±24	94±26	0,973
SVI bei maximaler Leistung (mL/kg)	49±10	47±11	0,468
Unterschied im SV zwischen Ruhe und maximaler Leistung (mL)	40±20	35±18	0,443
Anteil des SV bei maximaler Leistung in % des SV bei Ruhe	168±39	151±25	0,066
HR in Ruhe (1/min)	70±13	74±14	0,289
HR bei maximaler Leistung (1/min)	108±18	133±16	<0,001
Maximale HR (1/min)	118±21	150±14	<0,001
Anteil der maximalen HR an erwartetem Maximum (%)	76±13	92±8	<0,001
Probanden mit chronotroper Inkompetenz (%)	15 (55,5)	2 (8,3)	<0,001
<u>Nutzung des Sauerstoffs</u>			
avDO ₂ (mL/100mL)	12,2±2,9	13,4±3,4	0,219

Tabelle 4: Ergebnisse aus Spiroergometrie und NICOM. VO₂ = Sauerstoffaufnahme, VE = Atemminutenvolumen, VCO₂ = Kohlendioxidabgabe, CO = Herzzeitvolumen, CI = Herzzeitvolumenindex, SV = Schlagvolumen, SVI = Schlagvolumenindex, HR = Herzfrequenz, avDO₂ = arterio-venöse Sauerstoffdifferenz.

Während der Belastungsuntersuchung (Tabelle 4) kam es in keinem Fall zum Scheitern der NICOM-Messung. Bei 5 der Probanden der HFpEF-Gruppe konnten allerdings keine validen Werte aus der Spiroergometrie gewonnen werden. Die HFpEF-Gruppe zeigte hierbei eine deutliche Leistungseinschränkung. Die Probanden in ihr erreichten eine signifikant niedrigere Maximalleistung (HFpEF: 104 ± 20 vs. AHT: 119 ± 13 Watt, $p = 0,003$), eine reduzierte maximale VO_2 pro Kilogramm Körpergewicht (HFpEF: $17,5 \pm 2,9$ vs. AHT: $22,1 \pm 5,3$ mL/kg; $p < 0,001$) sowie ein signifikant reduziertes maximales HZV (COmax von engl. „cardiac output“) (HFpEF: $11,0 \pm 2,9$ vs. AHT: $13,8 \pm 3,4$ L/min, $p = 0,003$) (siehe Abbildung 6).

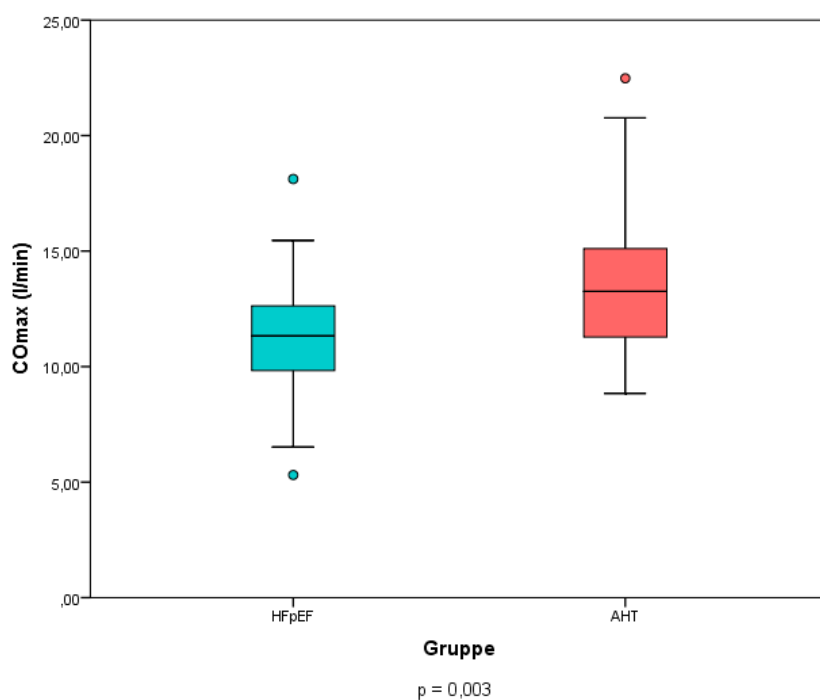


Abbildung 6: Boxplot des maximal erreichten Cardiac Output (COmax) (l/min)

Weiterhin waren Probanden der HFpEF-Gruppe signifikant häufiger von chronotroper Inkompetenz betroffen. Diese ist definiert als das Erreichen von weniger als 80% der erwarteten maximalen Herzfrequenz bei maximaler Belastung (siehe Abbildung 7).

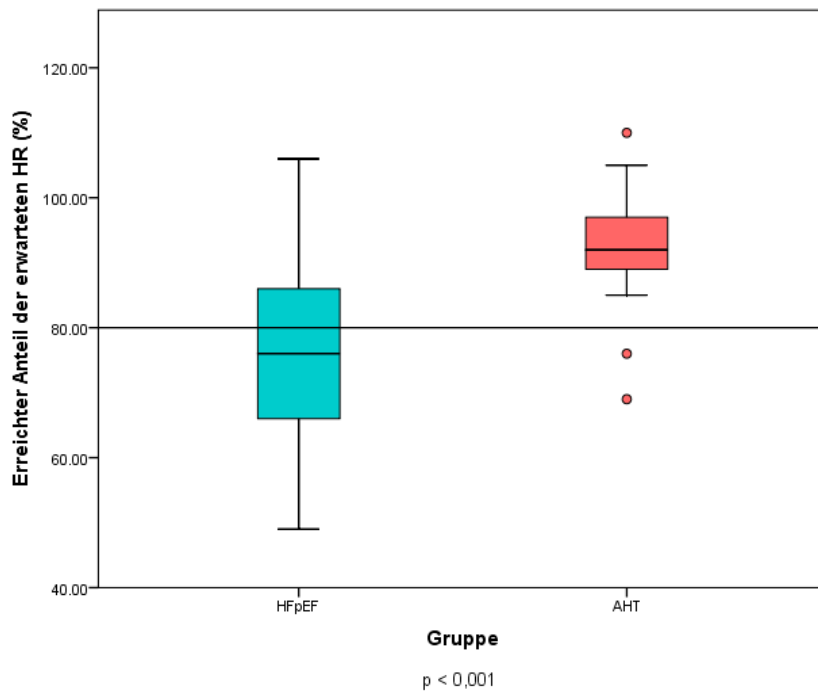


Abbildung 7: Boxplot des Anteils der erreichten maximalen Herzfrequenz an der erwarteten Herzfrequenz. Grenzwert 80% definiert die chronotrope Inkompetenz

Korrelationsanalysen

Mit den gewonnenen Daten wurden zu deren Verifikation und im Rahmen der explorativen Untersuchung Korrelationsanalysen durchgeführt.

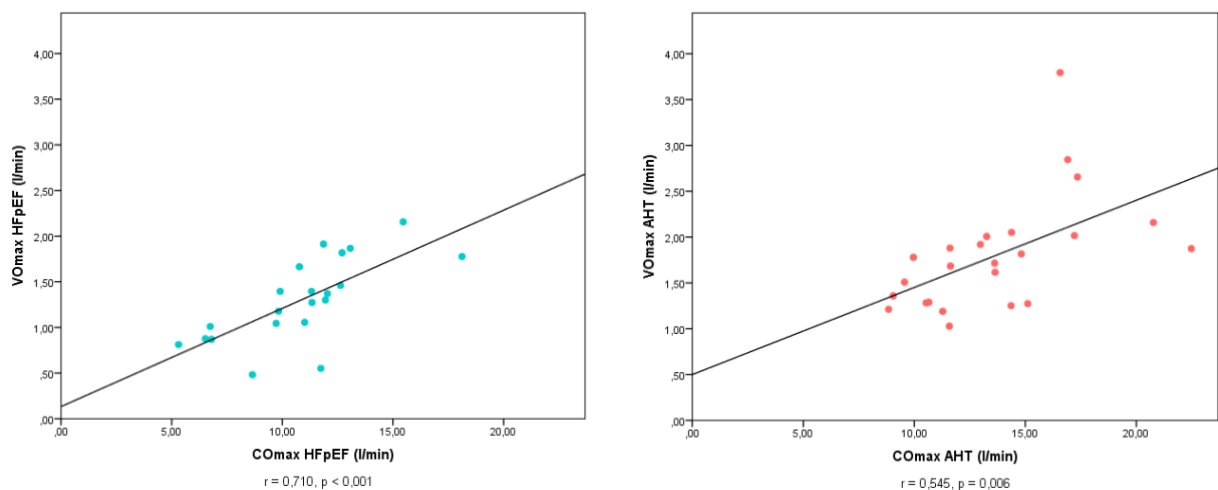


Abbildung 8: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (COMax) und maximaler Sauerstoffaufnahme (SVmax) in der HFpEF- (links) bzw. AHT-Gruppe (rechts).

Bei Betrachtung beider Gruppen zeigte sich hierbei mittelstarke Korrelationen zwischen der VO_2 und dem COMax, zweier Variablen, die nach dem oben

beschriebenen Zusammenhang (siehe „Die Spiroergometrie“) auch aus physiologischer Sicht miteinander korrelieren (HFpEF: $r=0,710$, $P < 0,001$ vs. AHT: $r=0,545$, $p=0,006$) (Abbildung 8).

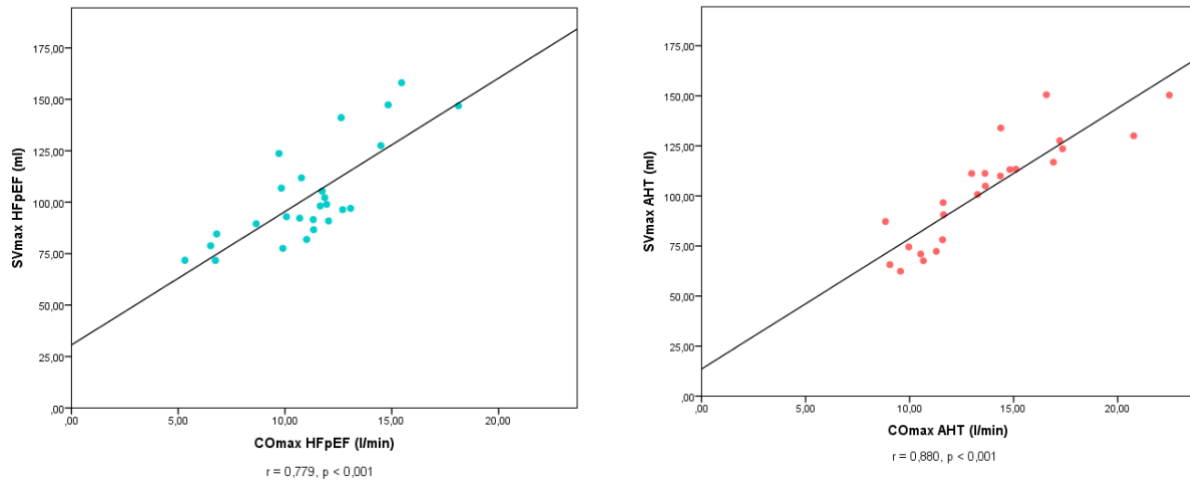


Abbildung 9: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (COmax) und maximalem Schlagvolumen (SVmax) in der HFpEF- (links) bzw. AHT-Gruppe (rechts).

Zwischen dem maximalen Schlagvolumen (SVmax) und der COmax zeigte sich in der Analyse eine mittelstarke Korrelation für die HFpEF- und eine starke Korrelation für die AHT-Gruppe (HFpEF: $r=0,779$, $P < 0,001$ vs. AHT: $r=0,880$, $p=0,001$) (Abbildung 9).

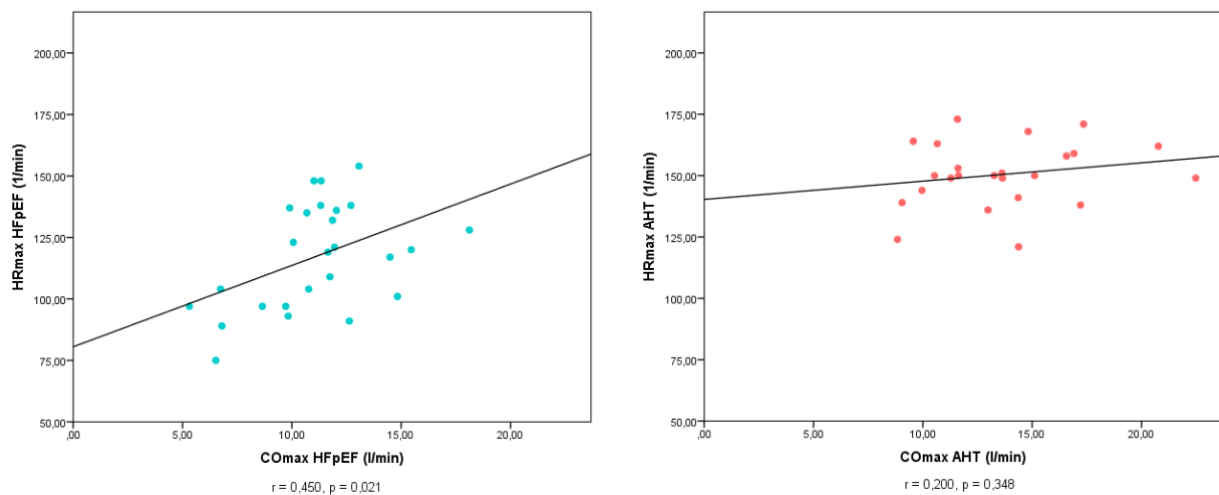


Abbildung 10: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (COmax) und maximaler Herzfrequenz (HRmax) in der HFpEF- (links) bzw. AHT-Gruppe (rechts).

Für die Beziehung zwischen COmax und maximaler HF (HRmax) zeigte sich allerdings in der HFpEF-Gruppe erneut eine mittelstarke Korrelation. In der AHT-Gruppe verfehlte die Korrelation das Signifikanzniveau (HFpEF: $r=0,450$, $P < 0,021$ vs. AHT: $r=0,200$, $p=0,348$)

$r=0,200$, $p=0,348$).

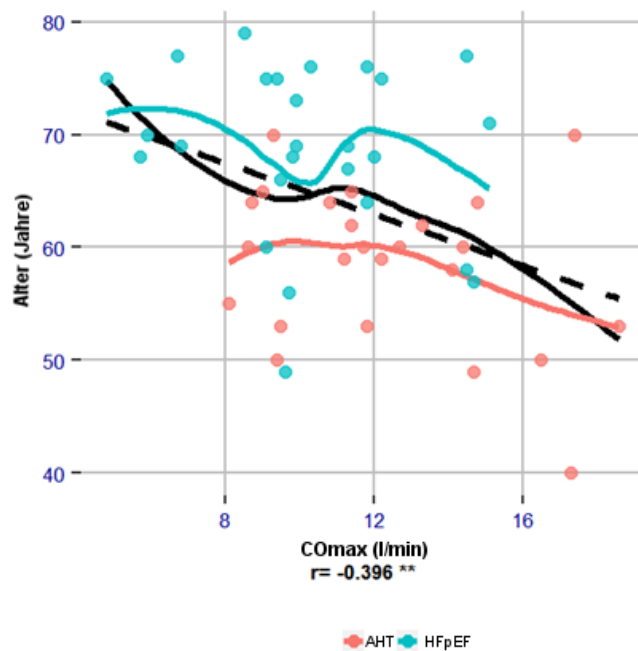


Abbildung 11: Korrelation zwischen maximalem Herzzeitvolumen (COmax) und dem Alter über beide Gruppen. $p < 0,01$

In der explorativen Korrelationsanalyse über beide Gruppen gemeinsam zeigte sich eine mittelstarke negative Korrelation zwischen dem Alter und dem COmax ($r = -0,396$, $p < 0,01$) (Abbildung 11).

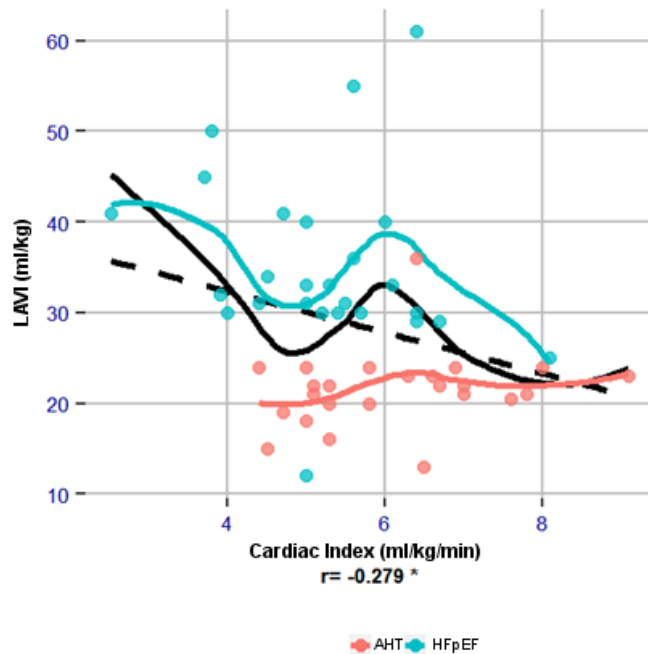


Abbildung 12: Korrelation zwischen maximalem Cardiac Index und dem linksatrialen Volumenindex (LAVI). $p < 0,05$

Korrelationen zwischen der Echokardiographie und der NICOM-Messung fanden sich in der explorativen Datenanalyse nur in sehr eingeschränktem Maße. Es zeigte sich einzig eine signifikante, aber schwache negative Korrelation zwischen LAVI und dem maximalen Cardiac Index ($r = -0,279$, $p < 0,05$, Abbildung 12: Korrelation zwischen maximalem Cardiac Index und dem linksatrialen Volumenindex (LAVI). $p < 0,05$). Es fand sich insbesondere keine signifikante Korrelation zwischen der LVEF und dem CO ($r = 0,12$) bzw. dem Cardiac Index ($r = 0,094$).

In der weiteren Datenanalyse fand sich außerdem keine signifikante Korrelation zwischen dem NT-proBNP und Ergebnissen der NICOM.

4. Diskussion

Zur NICOM mittels Bioreactance bei AHT- und HFpEF-Patienten unter Belastung gibt es bisher keine öffentlich verfügbaren Daten. Die Dissertation eröffnet mit der Untersuchung dieses Themas neue Wege in der kardiologischen Diagnostik und leistet einen Beitrag, um eine bessere Phänotypisierung von HFpEF-Patienten in Zukunft zu ermöglichen. Die zuvor genannten Fragestellungen werden im Folgenden einzeln beantwortet und diskutiert.

Ist NICOM ein in der klinischen Praxis anwendbares Verfahren, um das HZV unter Belastung bei Patienten mit AHT und HFpEF zu messen?

Dass NICOM ein in dieser Patientengruppe anwendbares Verfahren ist, konnte mit dieser Untersuchung gezeigt werden. Nur in drei Fällen kam es während der Datenaufzeichnung zu technischen Schwierigkeiten, die dazu führten, dass die jeweiligen Daten nicht für die vorliegende Analyse verwendet werden konnten und die Probanden ausgeschlossen werden mussten. Dies entspricht einer Rate von etwa 4%. Es ist zu erwarten, dass mit einer weiteren Verbreitung der Methode mit besser definierten Anwendungsbereichen der Anteil an fehlerhaften Messungen noch weiter reduziert werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen weiterhin an, dass zwischen dem HZV und der maximalen VO_2 eine gute und signifikante Korrelation besteht, genau wie dies auch zu erwarten ist, hängen die Variablen doch über das Fick'sche Prinzip zusammen. Eine direkte Aussage über die Validität der hier gewonnenen HZV-Daten ist aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer anderen Methode zur Messung des HZV jedoch nicht möglich. Seit der Entwicklung der Bioreactance sind allerdings in verschiedenen Populationen Vergleiche zwischen diesem Verfahren in Ruhe und unter anderem dem Goldstandard Swan Ganz-Katheter [31, 39] oder auch der HZV-Messung mittels kardialer MRT [40] durchgeführt worden. Hierin zeigte sich wiederholt eine gute Übereinstimmung bzw. Korrelation zwischen NICOM und den jeweils zum Vergleich verwendeten Verfahren, sodass im Rahmen dieser nun vorliegenden Pilotstudie zunächst kein Vergleich zu invasiveren Verfahren durchgeführt wurde. Erkenntnisse über die Vergleichbarkeit von NICOM mit dem Goldstandard zur HZV-Messung unter Belastung liegen derzeit noch nicht vor. Die Reliabilität des Verfahrens allgemein konnte allerdings auch unter Belastung bereits demonstriert werden [41]. Aufgrund der

nun vorliegenden Ergebnisse könnte aber eine solche weitere Studie erheblich besser begründet und geplant werden, was insbesondere bei der risikobehafteten Messung des HZV mittels invasiver Katheter unter Belastung von Bedeutung ist.

Abgesehen hiervon gibt es auch vorstellbare Szenarien, in denen es nicht auf die Genauigkeit einer einzelnen Messung des HZV ankommt, sondern stattdessen eine einfache und konsistente Messung vonnöten ist, die Veränderungen der genannten Größe anzeigt. So kann es wichtiger sein zu erkennen, dass sich das HZV nach einer Intervention oder im Krankheitsverlauf verbessert oder verschlechtert oder gleichbleibt, als eine exakte numerische Angabe zu erhalten [42]. Hierbei ist auch die relative Veränderung nach verschiedenen Interventionen zu betrachten. Eine noch zu planende Studie zum Vergleich mit dem Goldstandard muss daher nicht unbedingt den Beweis einer Austauschbarkeit von Bioreactance und Pulmonalkatheter erbringen. Eine Korrelation der Ergebnisse kann ausreichen.

Inwiefern korrelieren die Ergebnisse von NICOM mit denen der Spiroergometrie und welchen Zusatznutzen NICOM?

Wie zuvor bereits beschrieben korrelieren die Ergebnisse aus Spiroergometrie und NICOM in erwartetem Maße aufgrund deren Zusammenhang über das Fick'sche Prinzip. Eine signifikante Korrelation besteht unabhängig voneinander in beiden betrachteten Gruppen. Hierbei ist zu beachten, dass in die Gruppe HFpEF nur eingeschlossen werden konnte, wer eine maximale VO_2 von 20ml/kg/min aufwies. Hieraus könnte gefolgert werden, dass Probanden in der HFpEF-Gruppe allein durch die Definition ein niedrigeres VO_2 aufwiesen, sie außerdem aufgrund ihrer HF ein niedrigeres HZV aufweisen und so eine Korrelation begünstigt wird. Der Grenzwert der VO_2 wurde hierbei für die vorliegende Studie in Anlehnung an die Weber-Klassifikation von 1985 gewählt [43]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die während einer Spiroergometrie eine VO_2 von über 20ml/kg/min erreichten, keine objektivierbare Leistungseinschränkung besteht. In die vorliegende Studie sollten allerdings Patienten mit ihrer Leistungsfähigkeit limitierender und somit relevanter HF eingeschlossen werden, weshalb ein Grenzwert von 20ml/kg/min gewählt wurde. Aufgrund dieses Grenzwerts mussten aus 66 für die HFpEF-Gruppe gescreenten Probanden eine Person ausgeschlossen werden, was einem Anteil von nur 1,5% entspricht. Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse ist hierdurch nicht zu erwarten. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass in der nach Gruppen getrennt betrachteten Korrelationsanalyse

auch eine mittelstarke Korrelation zwischen VO_2 und HZV in der AHT-Gruppe nachgewiesen werden konnte.

Wie in der Einleitung erwähnt, spielen bei der Pathogenese der HFpEF drei Faktoren eine Hauptrolle. Diese äußern sich schlussendlich als eine Reduktion des SV unter Belastung, als chronotrope Inkompetenz und als reduzierte $avDO_2$ [44]. Hierbei ist der individuelle Einfluss der einzelnen Faktoren von Patient zu Patient unterschiedlich [9]. Mittels eines Belastungs-EKGs kann die Bedeutung der chronotropen Inkompetenz im jeweiligen Individuum, in diesem Fall mit HFpEF abgeschätzt werden. Mittels einer Spiroergometrie kann zusätzlich auf die maximale VO_2 als Funktion aus HZV und $avDO_2$ rückgeschlossen werden. Wird dies nun noch um eine unabhängige Messung des HZV ergänzt, kann dezidiert auf den Einfluss der einzelnen genannten Faktoren rückgeschlossen werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigt sich insbesondere eine deutlich erhöhte Prävalenz von chronotroper Inkompetenz. Ausgehend von anderen Studien ist nicht anzunehmen, dass dies allein der Effekt der Medikation mit Betablockern ist [45]. Auch der hohe Anteil an Probanden in der AHT-Gruppe mit Betablockern in der Medikationsanamnese, die insgesamt keine chronotrope Inkompetenz aufwiesen, unterstreicht dieses Argument.

Die berechnete $avDO_2$ unterscheidet sich hingegen nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, genauso wenig wie das maximal erreichte Schlagvolumen. Aufgrund der oben beschriebenen individuellen Ausprägung des Phänotyps der HFpEF erscheinen diese Ergebnisse allerdings im Mittelwert durchaus plausibel. Gerade hierin wird der Zusatznutzen der NICOM zur Spiroergometrie deutlich. Eine genauere und individuelle Phänotypisierung der Patienten mit HFpEF wird prinzipiell möglich. Dies ist vor dem Hintergrund wichtig, da derzeit noch keine (pharmakologische) Therapie verfügbar ist, die konsistent bei allen Patienten mit HFpEF eine Verbesserung des jeweils gemessenen Outcomes erreicht. Auch die letzten beiden großen Studien, PARAGON-HF [46] und PARALLAX (bisher nur Berichte im Rahmen des Kongresses der European Society of Cardiology 2020) [47] konnten nicht vollständig überzeugen, wobei in Subgruppenanalysen teils signifikante Effekte der jeweiligen Therapien nachgewiesen werden konnten. Bisher waren Therapiestudien in vielen Fällen auf den Einschluss von Probanden anhand HF-typischer Symptome mit erhaltener LVEF, in vielen Fällen ergänzt durch weitere echokardiographische Parameter in Ruhe sowie NT-proBNP-Werte ausgelegt [48]. Die drei Hauptfaktoren,

die letztendlich die Leistungsminderung verursachen, finden sich in den genannten Einschlusskriterien nicht direkt wieder. Eine genauere Einteilung der Patienten mit HFpEF kann daher insb. vor dem Hintergrund der Wirkstoffforschung in dieser Patientengruppe von Belang sein. Um dies möglich zu machen, wäre wie bereits erwähnt eine Folgestudie wichtig, die die HZV-Messwerte von NICOM mit einem Goldstandard vergleicht.

Die Bedeutung von Surrogatparametern in der HFpEF-Forschung

Herzinsuffizienz-Studien der Phase III mit typischen Endpunkten wie Mortalität oder Krankenhausaufnahmen benötigen zum Nachweis einer Signifikanz in den meisten Fällen relativ lange Nachbeobachtungszeiten der jeweiligen Patientenkollektive. Um die Forschung einfacher möglich zu machen und zu beschleunigen, sind daher Surrogatparameter von Interesse, insbesondere in der frühen Phase der klinischen Erprobung, also in der Phase II [49]. Es steht hierbei bereits eine Reihe verschiedener Parameter zur Verfügung. Jeder einzelne hat dabei seine eigenen Limitationen. Und insb. Belastungsuntersuchungen spielen hierbei nur eine geringe Rolle [ebenda]. Durch ein einfach anzuwendendes Verfahren wie Bioreactance könnte sich dies in der Zukunft ändern.

Welche Korrelation besteht zwischen Echo-Surrogatparametern und den Ergebnissen der NICOM?

Wie im Ergebnisteil dargestellt, bestehen zwischen Echo-Surrogatparametern, die während dieser Studie in Ruhe erhoben worden sind und den Ergebnissen der NICOM abgesehen von einer schwachen Korrelation zwischen LAVI und CO keine weiteren signifikanten Korrelationen. Eine Assoziation zwischen der LVEF und dem CO war in dieser qua definitionem bzgl. der LVEF relativ homogenen Gruppe und bei HFpEF nicht zu erwarten. Dies verdeutlicht, welchen Wert eine funktionelle Messung des Herzzeitvolumens unter Belastung haben kann. Denn das Standardverfahren Echokardiographie lässt bei HFpEF keine direkten Rückschlüsse auf das unter Belastung zu erwartende HZV zu. Dies ist allein mit einer Stress-Echokardiographie möglich.

Bioreactance in der Praxis

Als genereller Vorteil der NICOM mittels Bioreactance ist die Untersucherunabhängigkeit des Verfahrens zu werten. Schon mit geringen

Kenntnissen (einzig das Aufbringen von Elektroden am Thorax des Patienten ist notwendig) kann das Gerät bedient werden. Aus vorhergehenden Untersuchungen ist bekannt, dass wie erwähnt bei wiederholter Untersuchung derselben Patienten eine hohe Übereinstimmung in den Messwerten erreicht werden kann, was für die Reliabilität des Verfahrens spricht [41]. Untersuchungen konnten weiterhin zeigen, dass die Ergebnisse der HZV-Messung mittels Bioreactance besser mit der gemessenen VO_2 korrelieren als die Ergebnisse der Bioimpedanz, aus der das Verfahren hervorgegangen ist. Dieses Ergebnis macht die Bioreactance der Bioimpedanz überlegen [50].

Eine relativ weit verbreitete Alternative zur Messung des HZV unter Belastung ist die (Dobutamin-)Stress-Echokardiographie. Auch für dieses Verfahren konnten mit seiner weiteren Verbreitung in der letzten Zeit gepaart mit besseren, digitalen Bildverarbeitungstechniken gute Übereinstimmungsraten zwischen den einzelnen Untersuchern erreicht werden [51]. Das Bioreactance-Verfahren wurde auch mit der Dobutamin-Stress-Echokardiographie verglichen. Hierin zeigte sich eine starke Korrelation zwischen den beiden Verfahren, wenn auch die SVs voneinander abwichen und Bioreactance das HZV unter Belastung systematisch eher unterschätzte [52]. Ein großer Vorteil der Anwendung von Bioreactance gemeinsam mit der Spiroergometrie ist aber die Messung der VO_2 , was einen Rückschluss auf die $avDO_2$ ermöglicht. Dies ist bei fehlender muskulärer Beanspruchung während der Dobutamin-Stress-Echokardiographie nicht möglich. Stattdessen müsste dann die deutlich weniger verbreitete Stress-Echokardiographie mit physischer Belastung verwendet werden.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Verwendung eines Rückatmungsverfahrens. Ein Nachteil hierbei ist allerdings die Unmöglichkeit der kontinuierlichen HZV-Messung mit dem letztgenannten. Insbesondere bei Patienten mit Leistungseinschränkung könnte dies relevant sein, da die Anzahl der gemessenen HZV-Werte deutlich reduziert ist und so Trends nur schwer sichtbar werden. Im direkten Vergleich zwischen Bioreactance und Rückatmungsverfahren zeigte sich hierbei vor allem im submaximalen Belastungsbereich eine stabile Korrelation zwischen den beiden Verfahren [53, 54].

Bioreactance wurde aufgrund der Einfachheit in der Bedienung auch bereits für ein hausärztliches Setting untersucht. Hier zeigte sich während eines vereinfachten

Belastungsprotokolls, für das kein Ergometer benötigt wird, ebenfalls eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in wiederholten Untersuchungen [55].

Wie in der Einleitung erwähnt gibt es zusätzlich zum Anwendungsbereich Kardiologie auch in der Anästhesiologie und Intensivmedizin verschiedene Situationen, bei denen bspw. bei großen Operationen oder bei kritisch kranken Patienten eine kontinuierliche Messung des HZV gewünscht ist. Auch in diesem Bereich wurden zuletzt mehrere Studien durchgeführt, die eine Anwendbarkeit der Bioreactance demonstrieren [56, 57].

Für Bioreactance in der Praxis und unter Belastung bleibt also festzuhalten, dass eine weitere Implementierung denkbar wäre und verschiedene Szenarien hierfür bereits untersucht wurden. Ein weiteres Szenario wurde durch die vorliegende Studie ergänzt. Dem entgegen stehen allerdings wie bereits erwähnt die bisher noch fehlende Validierung gegenüber dem Goldstandard und derzeit auch eine fehlende Möglichkeit zur Abrechnung im Alltag in Deutschland.

Limitationen und Auffälligkeiten

Neben den sich definitionsgemäß zwischen den Gruppen unterscheidenden Werten fällt insbesondere das um knapp zehn Jahre größere Durchschnittsalter der HFpEF-Probanden auf. Dies lässt sich durch die Rekrutierungsstrategie aus dem Patientenstamm der kardiologischen Hochschulambulanz der Charité Campus Virchow-Klinikum erklären. Häufig entwickelt sich die HFpEF erst im Verlauf einer langjährig bestehenden AHT, weshalb die von ihr betroffenen Patienten älter sind [1]. Insbesondere in einem unselektierten Ambulanzkollektiv überrascht dieser Unterschied daher nicht. Es wurden weiterhin mehr Patienten in der Gruppe der HFpEF-Probanden mit Betablockern behandelt als in der Gruppe der AHT. Interessant ist hierbei, dass Betablocker in der Gruppe derjenigen nur mit AHT überhaupt von 29% der Patienten eingenommen worden sind. Mit der alleinigen Indikation „arterielle Hypertonie“ sind Betablocker allerdings schon seit einiger Zeit und auch zum Studienzeitpunkt nicht mehr Mittel der ersten Wahl [58]. Weitere mögliche Indikationen wie tachykarde Herzrhythmusstörungen, stattgehabter Myokardinfarkt bzw. koronare Herzkrankheit oder eben auch eine Herzinsuffizienz wurden allerdings anamnestisch bzw. durch die oben erwähnte Diagnostik ausgeschlossen.

Definitionsgemäß war bei keinem der Teilnehmer der AHT-Gruppe anamnestisch

Belastungsdyspnoe zu eruieren. Dennoch erreichten sie altersadaptiert genau den gleichen Anteil an der erwarteten maximalen Leistung wie die in der HFpEF-Gruppe. Aufgrund des 10 Jahre höheren Alters der Probanden in der HFpEF Gruppe übersetzt sich dieser gleiche prozentuelle Anteil in eine absolut signifikant reduzierte Maximalleistung. Im subjektiven Befinden der Probanden entspricht dies der Belastungsdyspnoe, die im Alltag einschränkt und die möglicherweise gemeinsam mit der typischerweise erhöhten Last an Komorbiditäten bei HFpEF auch zu den signifikant geringeren Ergebnissen in den Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36, EQ-5D) führt. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse das Bild der HFpEF als eine relevante Erkrankung des höheren Lebensalters [44].

Zusammenfassung und Ausblick

Durch die nicht-invasive Messung des HZV mittels Bioreactance ergeben sich neue diagnostische Möglichkeiten in der Kardiologie. Insbesondere wird hiermit eine bessere Phänotypisierung von Patienten mit HFpEF und den jeweiligen Gründen für die Leistungseinschränkung ermöglicht. Die Bioreactance ist hierbei der Bioimpedanz überlegen. Hervorzuheben ist außerdem die weitgehende Unabhängigkeit vom Untersucher, was diese Verfahren im Vergleich zur Echokardiographie attraktiv macht. Weitere Studien sind notwendig, um das Verfahren für verschiedene Patientengruppe zu etablieren und auch unter Belastung mit den bekannten Verfahren und insbesondere dem Goldstandard zu vergleichen.

Literaturverzeichnis

1. Lam, C.S.P., E. Donal, E. Kraigher-Krainer, and R.S. Vasan, *Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction*. European Journal of Heart Failure, 2011. **13**(1): p. 18-28.
2. Neumann, T., J. Biermann, A. Neumann, J. Wasem, G. Ertl, R. Dietz, and R. Erbel, *Herzinsuffizienz*. Dtsch Arztebl International, 2009. **106**(16): p. 269-75.
3. McMurray, J.J., S. Adamopoulos, S.D. Anker, A. Auricchio, M. Bohm, K. Dickstein, V. Falk, G. Filippatos, C. Fonseca, M.A. Gomez-Sanchez, T. Jaarsma, L. Kober, G.Y. Lip, A.P. Maggioni, A. Parkhomenko, B.M. Pieske, B.A. Popescu, P.K. Ronnevik, F.H. Rutten, J. Schwitter, P. Seferovic, J. Stepinska, P.T. Trindade, A.A. Voors, F. Zannad, A. Zeiher, and E.S.C.C.f.P. Guidelines, *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
4. Lang, R.M., L.P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F.A. Flachskampf, E. Foster, S.A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M.H. Picard, E.R. Rietzschel, L. Rudski, K.T. Spencer, W. Tsang, and J.U. Voigt, *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.
5. Ponikowski, P., A.A. Voors, S.D. Anker, H. Bueno, J.G.F. Cleland, A.J.S. Coats, V. Falk, J.R. González-Juanatey, V.-P. Harjola, E.A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J.T. Parissis, B. Pieske, J.P. Riley, G.M.C. Rosano, L.M. Ruilope, F. Ruschitzka, F.H. Rutten, P. van der Meer, and E.S.D. Group, *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Heart Journal, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
6. Borlaug, B.A. and W.J. Paulus, *Heart failure with preserved ejection fraction:*

- pathophysiology, diagnosis, and treatment*. European Heart Journal, 2011. **32**(6): p. 670-679.
7. Komajda, M. and C.S.P. Lam, *Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma*. European Heart Journal, 2014. **35**(16): p. 1022-1032.
 8. Dhakal, B.P., R. Malhotra, R.M. Murphy, P.P. Pappagianopoulos, A.L. Baggish, R.B. Weiner, N.E. Houstis, A.S. Eisman, S.S. Hough, and G.D. Lewis, *Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. The Role of Abnormal Peripheral Oxygen Extraction*, 2015. **8**(2): p. 286-294.
 9. Malhotra, R., K. Bakken, E. D'Elia, and G.D. Lewis, *Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure*. JACC: Heart Failure, 2016. **4**(8): p. 607-616.
 10. Paulus, W.J., C. Tschöpe, J.E. Sanderson, C. Rusconi, F.A. Flachskampf, F.E. Rademakers, P. Marino, O.A. Smiseth, G. De Keulenaer, A.F. Leite-Moreira, A. Borbély, I. Édes, M.L. Handoko, S. Heymans, N. Pezzali, B. Pieske, K. Dickstein, A.G. Fraser, and D.L. Brutsaert, *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, 2007. **28**(20): p. 2539-2550.
 11. Stoylen, A., *Diastolic function*, Diastolic_function.jpg, Editor. 2015.
 12. Huygh, J., Y. Peeters, J. Bernards, and M.L.N.G. Malbrain, *Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods*. F1000Research, 2016. **5**: p. F1000 Faculty Rev-2855.
 13. Carl, M., A. Alms, J. Braun, A. Dongas, J. Erb, A. Goetz, M. Goepfert, W. Gogarten, J. Grosse, A.R. Heller, M. Heringlake, M. Kastrup, A. Kroener, S.A. Loer, G. Marggraf, A. Markewitz, D. Reuter, D.V. Schmitt, U. Schirmer, C. Wiesenack, B. Zwissler, and C. Spies, *S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system*. GMS German Medical Science, 2010. **8**: p. Doc12.
 14. Metra, M., P. Faggiano, A. D'Aloia, S. Nodari, A. Gualeni, D. Raccagni, and L. Dei Cas, *Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **33**(4): p. 943-950.

15. Wen, C., M. Li, and J.A. Whitworth, *Validation of Transonic Small Animal Flowmeter for Measurement of Cardiac Output and Regional Blood Flow in the Rat*. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1996. **27**(4): p. 482-486.
16. Swan, H.J.C., W. Ganz, J. Forrester, H. Marcus, G. Diamond, and D. Chonette, *Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter*. New England Journal of Medicine, 1970. **283**(9): p. 447-451.
17. Lee, A.J., J.H. Cohn, and J.S. Ranasinghe, *Cardiac Output Assessed by Invasive and Minimally Invasive Techniques*. Anesthesiology Research and Practice, 2011. **2011**: p. 475151.
18. Rajaram, S.S., N.K. Desai, A. Kalra, M. Gajera, S.K. Cavanaugh, W. Brampton, D. Young, S. Harvey, and K. Rowan, *Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(2): p. Cd003408.
19. Burkhoff, D., J. J. Alexander, and J. Schipke, *Assessment of Windkessel as a model of aortic input impedance*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1988. **255**(4): p. H742-H753.
20. Wesseling, K.H., J.R. Jansen, J.J. Settels, and J.J. Schreuder, *Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model*. Journal of Applied Physiology, 1993. **74**(5): p. 2566-2573.
21. Schlöglhofer, T., H. Gilly, and H. Schima, *Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis*. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2014. **61**(5): p. 452-479.
22. S McLean, A., A. Needham, D. Stewart, and R. Parkin, *Estimation of cardiac output by noninvasive echocardiographic techniques in the critically ill subject*. Vol. 25. 1997. 250-4.
23. Pienn, M., G. Kovacs, M. Tscherner, T.R. Johnson, P. Kullnig, R. Stollberger, A. Olschewski, H. Olschewski, and Z. Bálint, *Determination of cardiac output with dynamic contrast-enhanced computed tomography*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2013. **29**(8): p. 1871-1878.
24. Hundley, W.G., H.F. Li, L.D. Hillis, B.M. Meshack, R.A. Lange, J.E. Willard, C. Landau, and R.M. Peshock, *Quantitation of cardiac output with velocity-encoded, phase-difference magnetic resonance imaging*. The American Journal of Cardiology, 1995. **75**(17): p. 1250-1255.

25. Fick, A., *Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln*. Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft Würzburg, 1870. **36**.
26. Damgaard, M. and P. Norsk, *Effects of ventilation on cardiac output determined by inert gas rebreathing*. Clinical Physiology and Functional Imaging, 2005. **25**(3): p. 142-147.
27. Kubicek, W.G., J.N. Karnegis, R.P. Patterson, D.A. Witsoe, and R.H. Mattson, *Development and evaluation of an impedance cardiac output system*. Aerosp Med, 1966. **37**(12): p. 1208-12.
28. Woltjer, H.H., H.J. Bogaard, and P.M.J.M. de Vries, *The technique of impedance cardiography*. European Heart Journal, 1997. **18**(9): p. 1396-1403.
29. Lababidi, Z., D.A. Ehmke, R.E. Durnin, P.E. Leaverton, and R.M. Lauer, *The first derivative thoracic impedance cardiogram*. Circulation, 1970. **41**(4): p. 651-8.
30. Quandt, S., *Impedanzkardiographie*, icg_curves_1.jpg, Editor.
31. Keren, H., D. Burkhoff, and P. Squara, *Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioimpedance*. Vol. 293. 2007. H583-H589.
32. Lancellotti, P., P.A. Pellikka, W. Budts, F.A. Chaudhry, E. Donal, R. Dulgheru, T. Edvardsen, M. Garbi, J.-W. Ha, G.C. Kane, J. Kreeger, L. Mertens, P. Pibarot, E. Picano, T. Ryan, J.M. Tsutsui, and A. Varga, *The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2016. **17**(11): p. 1191-1229.
33. Dumitrescu, D. and R.F. Kroidl, *Kursbuch Spiroergometrie : Technik und Befundung verständlich gemacht*. 2015, Stuttgart: Thieme.
34. Xeraph, *Schematik eines Pneumotachographen*, Pneumotachograph, Editor. 2006.
35. Wasserman, K., *Principles of Exercise Testing & Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications*. 1999: Lippincott Williams & Wilkins.
36. Jelkmann, W., *Atemgastransport*, in *Physiologie des Menschen*, F.L. Robert F Schmidt, Manfred Heckmann, Editor. 2011, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 743.

37. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0*. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2017.
38. *IBM SPSS Statistics for Windows*. 2016, IBM Corp. : Armonk, NY.
39. Pandhita, B.A.W., N.C. Okwose, A. Koshy, Ó.G. Fernández, N.B. Cruz, C. Eggett, L. Velicki, D. Popovic, G.A. MacGowan, and D.G. Jakovljevic, *Noninvasive Assessment of Cardiac Output in Advanced Heart Failure and Heart Transplant Candidates Using the Bioreactance Method*. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*.
40. Perkins, R.E., K.G. Hollingsworth, C. Eggett, G.A. MacGowan, M.G.D. Bates, M.I. Trenell, and D.G. Jakovljevic, *Relationship between bioreactance and magnetic resonance imaging stroke volumes*. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 2016. **117**(1): p. 134-136.
41. Jones, T.W., D. Houghton, S. Cassidy, G.A. MacGowan, M.I. Trenell, and D.G. Jakovljevic, *Bioreactance is a reliable method for estimating cardiac output at rest and during exercise*. *British Journal of Anaesthesia*, 2015.
42. Nguyen, L.S. and P. Squara, *Non-Invasive Monitoring of Cardiac Output in Critical Care Medicine*. *Frontiers in Medicine*, 2017. **4**(200).
43. Weber, K.T. and J.S. Janicki, *Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure*. *Am J Cardiol*, 1985. **55**(2): p. 22a-31a.
44. Borlaug, B.A., *The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction*. *Nat Rev Cardiol*, 2014. **11**(9): p. 507-515.
45. Brubaker, P.H. and D.W. Kitzman, *Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences, and Management*. *Circulation*, 2011. **123**(9): p. 1010-1020.
46. Solomon, S.D., J.J.V. McMurray, I.S. Anand, J. Ge, C.S.P. Lam, A.P. Maggioni, F. Martinez, M. Packer, M.A. Pfeffer, B. Pieske, M.M. Redfield, J.L. Rouleau, D.J. van Veldhuisen, F. Zannad, M.R. Zile, A.S. Desai, B. Claggett, P.S. Jhund, S.A. Boytsov, J. Comin-Colet, J. Cleland, H.-D. Düngen, E. Goncalvesova, T. Katova, J.F. Kerr Saraiva, M. Lelonek, B. Merkely, M. Senni, S.J. Shah, J. Zhou, A.R. Rizkala, J. Gong, V.C. Shi, and M.P. Lefkowitz, *Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **381**(17): p. 1609-1620.
47. *PARALLAX: Sacubitril/Valsartan Compared With Optimized Background Therapy in HFpEF Patients*. 2020 [zitiert am 03.03.2021]; Abgerufen aus: .
48. Upadhyia, B. and D.W. Kitzman, *Heart failure with preserved ejection fraction:*

- New approaches to diagnosis and management. Clinical cardiology*, 2020. **43**(2): p. 145-155.
49. Greene, S.J., R.J. Mentz, M. Fiuzat, J. Butler, S.D. Solomon, A.P. Ambrosy, C. Mehta, J.R. Teerlink, F. Zannad, and C.M. O'Connor, *Reassessing the Role of Surrogate End Points in Drug Development for Heart Failure*. *Circulation*, 2018. **138**(10): p. 1039-1053.
 50. Jakovljevic, D.G., S. Moore, K. Hallsworth, G. Fattakhova, C. Thoma, and M.I. Trenell, *Comparison of cardiac output determined by bioimpedance and bioreactance methods at rest and during exercise*. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 2012. **26**(2): p. 63-68.
 51. Senior, R., M. Monaghan, H. Becher, J. Mayet, P. Nihoyannopoulos, and E. British Society of, *Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography*. *Heart (British Cardiac Society)*, 2005. **91**(4): p. 427-436.
 52. Sengupta, S.P., K. Mungulmare, N.C. Okwose, G.A. MacGowan, and D.G. Jakovljevic, *Comparison of cardiac output estimates by echocardiography and bioreactance at rest and peak dobutamine stress test in heart failure patients with preserved ejection fraction*. *Echocardiography*, 2020. **37**(10): p. 1603-1609.
 53. del Torto, A., Ø. Skattebo, J. Hallén, and C. Capelli, *Cardiac output with modified cardio-impedance against inert gas rebreathing during sub-maximal and maximal cycling exercise in healthy and fit subjects*. *European Journal of Applied Physiology*, 2019. **119**(1): p. 163-170.
 54. Okwose, N.C., S. Chowdhury, D. Houghton, M.I. Trenell, C. Eggett, M. Bates, G.A. MacGowan, and D.G. Jakovljevic, *Comparison of cardiac output estimates by bioreactance and inert gas rebreathing methods during cardiopulmonary exercise testing*. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2018. **38**(3): p. 483-490.
 55. Charman, S.J., N.C. Okwose, R.J. Stefanetti, K. Bailey, J. Skinner, A. Ristic, P.M. Seferovic, M. Scott, S. Turley, A. Fuat, J. Mant, R.F.D. Hobbs, G.A. MacGowan, and D.G. Jakovljevic, *A novel cardiac output response to stress test developed to improve diagnosis and monitoring of heart failure in primary care*. *ESC Heart Failure*, 2018. **5**(4): p. 703-712.

56. Chopra, S., J. Thompson, S. Shahangian, S. Thapamagar, D. Moretta, C. Gasho, A. Cohen, and H.B. Nguyen, *Precision and consistency of the passive leg raising maneuver for determining fluid responsiveness with bioimpedance non-invasive cardiac output monitoring in critically ill patients and healthy volunteers*. PLoS One, 2019. **14**(9): p. e0222956.
57. Kober, D., C. Trepte, M. Petzoldt, R. Nitzschke, L. Herich, D.A. Reuter, and S. Haas, *Cardiac index assessment using bioimpedance in patients undergoing cytoreductive surgery in ovarian carcinoma*. J Clin Monit Comput, 2013. **27**(6): p. 621-7.
58. Mancia, G.a., R.b. Fagard, K.c. Narkiewicz, J.d. Redan, A.e. Zanchetti, M.f. Bohm, T.g. Christiaens, R.h. Cifkova, G.i. De Backer, A.j. Dominiczak, M.k. Galderisi, D.E.I. Grobbee, T.m. Jaarsma, P.n.o. Kirchof, S.E.p. Kjeldsen, S.q. Laurent, A.J.r. Manolis, P.M.s. Nilsson, L.M.t. Ruilope, R.E.u. Schmieder, P.A.v. Sirnes, P.w. Sleight, M.x. Viigimaa, B.y. Waeber, F.z. Zannad, and m. List of authors Task Force, *2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension*. Journal of Hypertension, 2013. **31**(10): p. 1925-1938.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Beckmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nicht-invasive Messung des Herzzeitvolumens bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion unter Belastung“/“Non-invasive monitoring of cardiac output in patients with heart failure with preserved ejection fraction during cardiopulmonary exercise testing“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Sebastian Beckmann hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

Weisrock F, Fritschka M, **Beckmann S**, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Düngen H-D. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292-300.

Beitrag im Einzelnen: Die Publikation baut auf Ergebnissen der ENDO-CEC-Studie auf, was auch für die vorliegende Dissertation gilt. Im Rahmen eines Freisemester übernahm ich hierbei folgende Aufgaben: die telefonische und persönliche direkte und indirekte Probandenrekrutierung aus dem Patientenpool der Studienambulanz der Kardiologie der Charité am Virchow-Klinikum sowie Gewinnung von Partnern, bspw. niedergelassenen Kardiologen. Weiterhin die Registrierung der Studie bei ClinicalTrials.org, die Kommunikation mit der Firma Cheetah Medical bzgl. Materiallieferung, Fortschritt der Untersuchung und Organisation zweier Treffen mit allen Verantwortlichen. Regelmäßige Datenvisiten gemeinsam mit Dr. A. Busjahn. Erstellung von SOPs zur Standardisierung der Messungen. Außerdem die Durchführung von Studienvisiten (jeweils verteilt auf Screening, Studienvisite 1 und Studienvisite 2 im Abstand von maximal 2 Wochen); weiterhin Übertragung von Daten in eine elektronische Datenbank.

Zur Publikation fügte ich außerdem die Tabelle 1 „Baseline characteristics, medication, and laboratory parameters of all subjects at the screening visit, grouped by main diseases“ hinzu, die in angepasster Form auch in dieser Monographie (Tabelle 3) zu finden ist und war maßgeblich an der inhaltlichen, formellen und sprachlichen Korrektur der Arbeit beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers:

Prof. Dr. med. Hans-Dirk Düngen

Unterschrift des Doktoranden:

Sebastian Beckmann

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikationen

Weisrock F, Fritschka M, **Beckmann S**, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Dungen H-D. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292-300.

S. Beckmann, F. Weisrock, M. Fritschka, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, W. Dinh, H.-D. Dungen. Non-invasive monitoring of peripheral and cardiac influence on exercise limitation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue suppl_1, 1 August 2017, ehx493.P5271, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P5271>, Veröffentlicht: 29 August 2017

H.-D. Dungen, M.T. Coll Barroso, M.T. Hoppe, T. Krahn, F. Kramer, E. Tahirovic, A. Busjahn, **S. Beckmann**, C. Kiefer, T. Mondritzki, M. Karoff, P. Boehme, W. Dinh (Berlin, Witten, Wuppertal). Thoracic Bioreactance in clinical practice - Test-retest reliability in patients with hypertension, heart failure with preserved ejection fraction and healthy controls. *Heart Failure 2018*, Wien, 26.05. bis 29.05.2018

Kongressbeiträge

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

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

J. Wagner, M. Farinnaci, **S. Beckmann**, S. Litmeier, F. Weisrock, M. Fritschka, S. Radenovic, E. Tahirovic, D. Hashemi, W. Dinh, H.-D. Dungen (Berlin, Wuppertal).

Test-retest-reliability of circulating endothelial and endothelial progenitor cells in peripheral blood in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. 83. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 19. bis 22.04.2017;

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

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

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

H.-D. Düngen, M.T. Coll Barroso, M.T. Hoppe, T. Krahn, F. Kramer, E. Tahirovic, A. Busjahn, **S. Beckmann**, C. Kiefer, T. Mondritzki, M. Karoff, P. Boehme, W. Dinh (Berlin, Witten, Wuppertal). Thoracic Bioreactance in clinical practice - Test-retest reliability in patients with hypertension, heart failure with preserved ejection fraction and healthy controls. Heart Failure 2018, Wien, 26.05. bis 29.05.2018

Danksagung

Mein Dank gilt als erstes allen Probandinnen und Probanden, ohne deren Teilnahme die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin gilt mein Dank auch Herrn Prof. Dr. med. Düngen und dem ganzen Team der kardiologischen Studienambulanz des Virchow-Klinikums, deren Unterstützung für mich Gold wert war.

Zuletzt danke ich auch meinen Mitdoktoranden, die es geschafft haben, auf dem langen Weg bis hierhin motiviert zu bleiben und immer positiv und produktiv gemeinsam an der Studie gearbeitet haben und immer mit Rat und Tat zur Seite standen.