

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie

Wertigkeit unterschiedlicher Belastungsmodalitäten für die Demaskierung einer
diastolischen Dysfunktion des Herzens

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Annika Sophie Görtz
aus Essen
2024

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/83777

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20250723-071359-8

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. P. Lüdike
2. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. P. Kleinbongard

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.2025

Publikationen

Autoren: Simon Wernhart, Annika Görtz, Jürgen Hedderich, Maria Papathanasiou, Julia Hoffmann, Tienush Rassaf, Peter Lüdike.

Jahr der Veröffentlichung: 2023

Titel der Publikation: Diastolic exercise stresstesting in heart failure with preserved ejection fraction: DEST-DF study.

Zeitschrift: European Journal of Heart Failure (Impact Factor 2023: 16.9; Top 5% Kardiovaskuläre Journale)

Heftnummer: 10

Seiten: 1768-1780

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	8
1.1 Die Physiologie des Herzzyklus	8
1.2 Das Laplace-Gesetz	11
1.3 Herzinsuffizienz.....	12
1.3.1 Definition	12
1.3.2 Einteilung der Herzinsuffizienz nach Schweregrad der Erkrankung	12
1.3.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz	14
1.3.4 Epidemiologie der Herzinsuffizienz	15
1.3.5 Diagnosestellung	15
2 FRAGESTELLUNG	21
2.1 Fragestellung und Arbeitshypothese	21
3 MATERIAL UND METHODEN	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien vor Studienbeginn	22
3.3 Ausschlusskriterien während des Rechtsherzkatheters	23
3.4 Messgrößen.....	23
3.5 Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	24
3.5.1 Ablauf der Belastungstest	26
4 ERGEBNISSE	29
4.1 Statistische Analyse	29
4.2 Allgemeines	29
4.3 Grundlegende Merkmale	31
4.4 Vergleich der Messwerte in den verschiedenen	

	Belastungstestmodalitäten.....	34
4.5	Einfluss der Belastungsart auf den PAWP und Δ PAWP bei Spitzen- belastung.....	37
4.6	Korrelation zwischen Stressechokardiographie und invasiven Messwerten.....	40
4.7	Auswirkung der Randomisierung auf die Belastungstestvariablen.....	40
4.8	Cut-off Werte zur Differenzierung zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe	44
4.9	Vergleich der Studiengruppe mit der Kontrollgruppe.....	46
5	DISKUSSION	53
5.1	PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels dynamischem Handgrip-Test....	53
5.2	PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels Volumenzugabe	55
5.3	PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels passiven Anheben der Beine.....	55
5.4	PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels Fahrradergometer.....	57
5.5	Der Einfluss der Reihenfolge der Belastungstests auf den PAWP.....	59
5.6	PAWP und diastolische echokardiographische Variablen	60
5.7	Zukünftige Untersuchungs- und Therapieansätze basierend auf dem Verständnis der Hämodynamik	60
5.8	Limitationen	61
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
7	ABSTRACT.....	65
8	LITERATURVERZEICHNIS	66
9	TABELLARISCHER ANHANG	75

10	TABELLENVERZEICHNIS.....	91
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	92
12	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	93
13	DANKSAGUNG.....	99
14	LEBENS LAUF	100

1 EINLEITUNG

1.1 Die Physiologie des Herzzyklus

Ein Herzzyklus wird in vier Phasen unterteilt: Die Füllungsphase, die isovolumetrische Anspannungsphase, die Austreibungsphase und die isovolumetrische Entspannungsphase.

Am Ende der Füllungsphase überschreitet der Druck im linken Atrium den Druck des linken Ventrikels. Dadurch öffnet sich die Mitralklappe und das Blut strömt passiv in den Ventrikel. In dieser Phase besteht keine Interaktion zwischen den Mikrofilamenten der Kardiomyozyten. Die Sarkomere werden durch die Füllung des Ventrikels passiv bis zu ihrer maximalen enddiastolischen Länge gedehnt. Durch die Titinfilamente wird eine Überdehnung der Sarkomere verhindert.

Die zweite Phase (isovolumetrische Anspannungsphase) wird durch die elektrische Stimulation der Kardiomyozyten eingeleitet. Diese führt zu einer Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration (Hanft et al., 2008). Calcium bindet an Tropomyosin, welches im unerregten Zustand die Myosinbindungsstelle der Aktinfilamente blockiert, wodurch diese frei wird. Die folgende Bindung der Myosinköpfe an die Aktinfilamente wird als Querbrücke bezeichnet. Wie viele Querbrücken gebildet werden, wird maßgeblich durch die Calciumkonzentration bestimmt. Innerhalb des Querbrückenzyklus werden die Aktinfilamente in die Lücken zwischen die Myosinfilamente gezogen und es kommt zur Verkürzung der einzelnen Sarkomere (Vibert et al., 1997). Durch die serielle Anordnung der Sarkomere wird die Verkürzung der Herzmuskelzellen verstärkt und makroskopisch sichtbar. Wie stark sich die Kardiomyozyten verkürzen, ist abhängig von der Anzahl der gebildeten Querbrücken und der Anzahl der ablaufenden Querbrückenzyklen. Dieser Vorgang führt zu einem Druckanstieg im linken Ventrikel und determiniert die Größe der Ejektionsfraktion (EF). Durch die Überschreitung des diastolischen Aortendrucks öffnet sich die Aortenklappe und die dritte Phase beginnt.

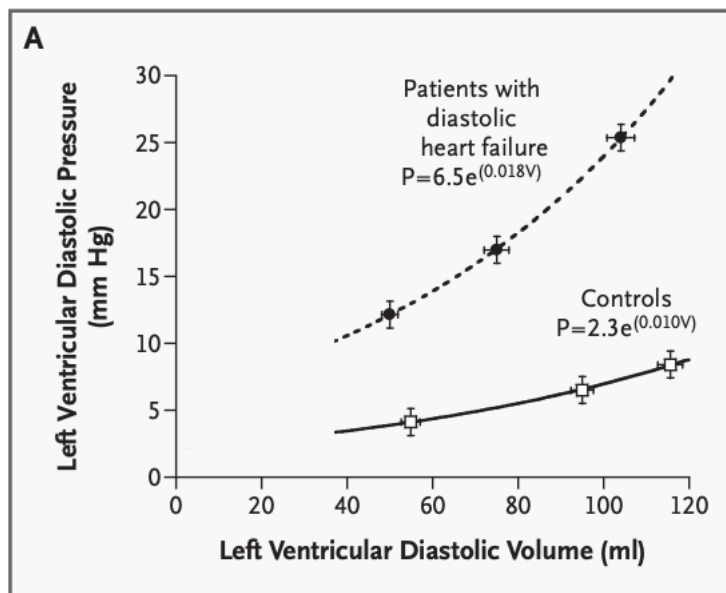
In der Austreibungsphase wird das Blut aus dem Herzen befördert. Überschreitet der systolische Druck der Aorta den Druck im Ventrikel, schließt sich die Aortenklappe wieder. Dies führt zur letzten Phase. Sie ist durch die isovolumetrische Relaxation der Kardiomy-

ozyten gekennzeichnet. Voraussetzung dafür ist, dass die intrazelluläre Calciumkonzentration der Kardiomyozyten wieder abnimmt. Tropomyosin blockiert daraufhin die Bindungsstelle des Myosins am Aktin. In der Folge gleiten die Aktinfilamente aus den Zwischenräumen der Myosinfilamente, wodurch sich die Sarkomere wieder verlängern. Das Lumen des Ventrikels vergrößert sich und der intraventrikuläre Druck sinkt, sodass ein neuer Zyklus beginnen kann (Hanft et al., 2008).

Ein gesundes Herz ist in der Lage, sich durch intrakardiale Anpassungsmechanismen an veränderte Bedingungen (z. B. ein erhöhter venöser Rückstrom, körperliche Anstrengung) anzupassen. Diese Anpassungen werden als Frank-Starling-Mechanismus bezeichnet. Ein erhöhter venöser Rückfluss (Vorlast) führt zu einer vermehrten Füllung des Ventrikels, einhergehend mit einer stärkeren Dehnung der Sarkomere. Sie sind dadurch während der folgenden Systole in der Lage, eine höhere Spannung zu generieren und ein größeres Schlagvolumen (SV) gegen einen unveränderten Aortendruck auszuwerfen. Es handelt sich hierbei um eine Schlag-zu-Schlag-Anpassung des Herzens (Kobirumaki-Shimozawa et al., 2014). Unter Belastung sorgen eine verbesserte Kontraktion und ein früher diastolischer Sog dafür, dass das Schlagvolumen unverändert bleibt oder zunimmt, was trotz einer verkürzten Diastolenzeit realisiert werden kann. Der linksventrikuläre Füllungsdruck bleibt dabei unverändert (Nagueh et al., 2016). Eine der klinisch relevantesten Krankheitsentitäten des Herzens ist die Herzinsuffizienz (HI). Sie beeinflusst den Herzzyklus negativ (Pollock and Makaryus, 2023). Bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (englisch „heart failure with preserved ejection fraction“, HFpEF) ist die systolische Herzfunktion weitgehend unbeeinträchtigt. Im Vordergrund steht eine diastolische Dysfunktion. Die Kontraktionsfähigkeit des Herzens ist intakt, jedoch ist die Compliance vermindert. Diese beschreibt den von der Ventrikelfüllung abhängigen intraventrikulären Druck und damit die Dehnbarkeit der Herzwand. Die Veränderungen des Herzens beziehen sich auf den linken und rechten Ventrikel, weshalb auch von einer biventrikulären Dysfunktion gesprochen wird (Borlaug et al., 2016; Zile et al., 2004). Bei invasiv erhobenen, linksventrikulären, enddiastolischen Druck-Volumen-Messungen zeigte sich, dass bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF höhere Füllungsdrücke aufgebracht werden müssen, um ein adäquates Füllungsvolumen zu erlangen (vgl. Abb. 1). In dieser Studie wurden 47 Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter HI, die im Durchschnitt (\pm SD) 59 ± 12 Jahre waren, mit einer Kontrollgruppe, die aus 10 gesunden

Patientinnen und Patienten mit einem durchschnittlichen Alter (\pm SD) 59 ± 16 Jahre bestand, verglichen (Zile et al., 2004).

Zusätzlich zum Füllungsdruck steigt der pulmonalarterielle Druck (englisch „pulmonary artery pressure“, PAP).



Reproduced with permission from Zile et al., 2004. Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *New England Journal of Medicine*, 350, pp.1953-1959. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032566>. Copyright Massachusetts Medical Society.

Abbildung 1: Druck-Volumen-Kurve von Patientinnen und Patienten mit HFpEF (n = 47) und einer Kontrollgruppe (n = 10) (Zile et al., 2004).

Vor allem während einer belastungsbedingten Tachykardie ist der Ventrikel nicht mehr in der Lage, ausreichend schnell zu relaxieren. Dies äußert sich bei HFpEF Patientinnen und Patienten in einer geringen Belastbarkeit und Dyspnoe. Durch die verminderte Dehnbarkeit des linken Ventrikels ist das Füllungsvolumen reduziert. Als Folge ist das SV reduziert, während die EF von $\geq 50\%$ unverändert bleibt (Nagueh et al., 2016; Zile et al., 2004).

Das SV wird als Differenz zwischen dem enddiastolischen Volumen (EDV) und dem endsystolischen Volumen (ESV) berechnet. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wird daraus wie folgt berechnet:

LVEF: $[SV/EDV] \times 100$ (Kosaraju et al., 2023). Aufgrund des verminderten SV wird der Körper nicht ausreichend mit oxygeniertem Blut versorgt. Dies erklärt die verminderte Belastbarkeit. Die verlangsamte Diastole und die höheren diastolischen Ventrikeldrücke führen dazu, dass die intramural gelegenen Koronararterien länger komprimiert werden und deshalb der koronare Blutfluss während der Diastole eingeschränkt ist. In der Folge entsteht ein Ungleichgewicht zwischen dem subendokardialen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffverbrauch (Nagueh et al., 2016; Zile et al., 2004).

1.2 Das Laplace-Gesetz

Geometrisch ist das Herz ein kugelförmiger Hohlkörper. Nach dem Laplace-Gesetz ist die Wandspannung (K) einer Kugel abhängig von der Wanddicke (d), dem Radius (r) und dem transmuralen Druck (P_{tm}), der normalerweise dem Innendruck entspricht:

$$(K = P_{tm} \frac{r}{2d} [\text{N} \cdot \text{m}^{-2}]) \text{ (Moriarty, 1980).}$$

Die Wandspannung nimmt proportional zum Radius und dem Innendruck zu. Für die Herzarbeit bedeutet dies, dass mit zunehmender Kontraktion die Druckentwicklung für das Herz energetisch günstiger wird. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Wandspannung abnimmt, da der Radius während der Systole kleiner wird und die Wanddicke zunimmt.

Kommt es aufgrund einer gesteigerten Druckbelastung (z. B. durch eine Aortenstenose) zu einer erhöhten Wandspannung, resultiert daraus eine konzentrische Hypertrophie. Bei gleichbleibendem Radius wird die Wand des Ventrikels dicker.

Durch eine chronische Volumenbelastung (z. B. bei Aorteninsuffizienz) kommt es zu einer exzentrischen Hypertrophie. Hierbei nimmt nicht nur die Wanddicke des Ventrikels zu, sondern auch der Radius. Im kompensierten Stadium ist die Herzwand verdickt und die Wandspannung normal. Dilatiert das hypertrophierte Herz, nimmt die Wandspannung proportional zum vergrößerten Radius zu. Aus dieser energetisch ungünstigen Situation entwickelt sich im Verlauf eine HI. Das Verhältnis zwischen aufgewendeter Energie und äußerer Arbeit wird ungünstiger, wodurch der Wirkungsgrad der Herzarbeit abnimmt (Moriarty, 1980).

1.3 Herzinsuffizienz

1.3.1 *Definition*

Die Herzinsuffizienz ist keine ätiologisch klar abgrenzbare Erkrankung, sondern ein klinisches Syndrom, dem unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen können. Zumeist handelt es sich um verschiedene kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Pathologien. Die Identifizierung der Ätiologie der zugrunde liegenden kardialen Dysfunktion ist bei der Diagnose der HI unerlässlich, da die spezifische Pathologie die darauffolgende Behandlung bestimmen kann (Ponikowski et al., 2016). Die Grunderkrankungen führen zu strukturellen oder funktionellen Veränderungen des Herzens, woraus eine geringere Auswurfleistung und/oder ein erhöhter intrakardialer Druck in Ruhe oder unter Belastung resultieren. Typische Symptome und klinische Zeichen von Patientinnen und Patienten mit HI sind Dyspnoe, periphere Ödeme sowie schnelle Ermüdung. Meistens ist die HI auf eine myokardiale Dysfunktion zurückzuführen. Hierbei werden systolische, diastolische oder kombinierte Dysfunktionen unterschieden. Allerdings können auch Pathologien der Herzklappen, des Perikards und des Endokards sowie Abweichungen im Herzrhythmus und der Erregungsleitung zu einer Herzinsuffizienz führen beziehungsweise dazu beitragen (McDonagh et al., 2021).

Während Erkrankungen wie beispielsweise Karzinome einen pathologischen Goldstandard haben und sich dadurch gut definieren lassen, gestaltet sich die Definition der HI schwierig. Die Konzeption einer adäquaten Definition für eine HI unterliegt vielfältigen Anforderungen. Primär sollte sie eine universelle Anwendbarkeit aufweisen, mit einer angemessenen Sensitivität und Spezifität einhergehen sowie therapeutisch und prognostisch valide sein. Gemäß einer universalen Definition wird die HI als ein klinisches Syndrom betrachtet, das durch vorangegangene oder akute Symptome gekennzeichnet ist (Bozkurt et al., 2021).

1.3.2 *Einteilung der Herzinsuffizienz nach Schweregrad der Erkrankung*

Nach den Leitlinien des American College of Cardiology (ACC)/der American Heart Association (AHA) wird das Syndrom der Herzinsuffizienz je nach Schweregrad in vier verschiedene Stadien eingeteilt (vgl. Abbildung 2) (Yancy et al., 2013). Im Stadium A werden Personen klassifiziert, die einem Risiko für eine HI ausgesetzt sind, jedoch noch

keine nachweisbaren strukturellen oder biochemischen Veränderungen am Herzen aufweisen. Stadium B (Prä-HI) beinhaltet Patientinnen und Patienten, die frei von akuten Symptomen sind, aber strukturelle Herzerkrankungen und/oder funktionelle kardiologische Anomalitäten aufweisen oder erhöhte natriuretische Peptide (NP) aufzeigen. Patientinnen und Patienten im Stadium C zeigen frühere oder anhaltende Symptome und/oder Anzeichen einer HI durch nachweisbare strukturelle und/oder funktionelle kardiologische Anomalitäten. Stadium D kennzeichnet eine fortgeschrittene HI, bei der mehrere Symptome und/oder Anzeichen der HI in Ruhe auftreten, obwohl eine angemessene medikamentöse Therapie gemäß den Leitlinien (englisch „guideline-directed medical therapy“, GDMT) angewendet wird. Durch diese Klassifikation wird das Verständnis von Ärztinnen und Ärzten sowie von Patientinnen und Patienten für die Einordnung und angemessene Therapie der Herzinsuffizienz verbessert. Sie erleichtert die Initiierung zielgerichteter, indizierter Therapien, welche wiederum präventiv auf die Entstehung und Progression der Herzinsuffizienz einwirken können.

Die New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation orientiert sich an der Symptomatik und Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten. Je nach Symptomschwere werden die Patientinnen und Patienten einer von vier Gruppen zugeordnet. Bei Patientinnen und Patienten in Stadium I treten unter Belastung keine Symptome auf, in Stadium II haben die Patientinnen und Patienten bei starker körperlicher Belastung Dyspnoe, in Stadium III haben sie bereits bei leichter körperlicher Belastung Symptome und in Stadium IV treten bereits in Ruhe Symptome auf (Bozkurt et al., 2021).

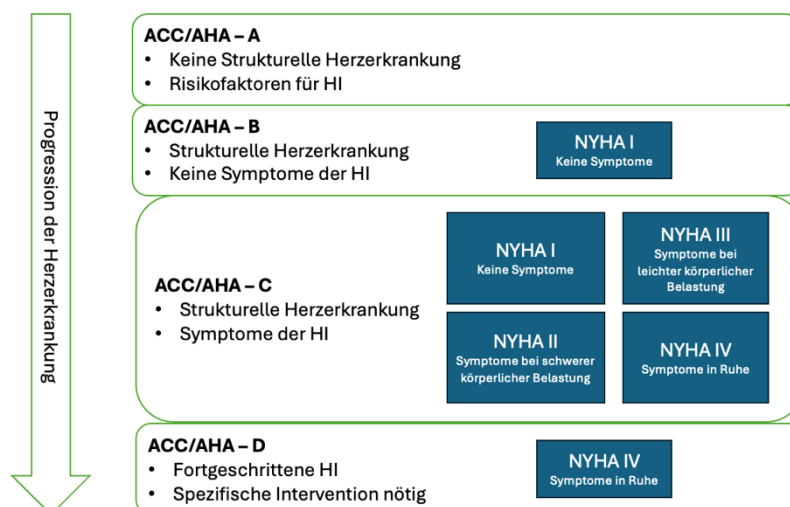


Abbildung 2: ACC/AHA und NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz (Bozkurt et al., 2021; Yancy et al., 2013).

ACC (American College of Cardiology), AHA (American Heart Association), NYHA (New York Heart Association).

1.3.3 Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wird anhand der LVEF in drei Gruppen unterteilt. Man unterscheidet HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (englisch „heart failure with reduced ejection fraction“, HFrEF: EF \leq 40 %), HI mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (englisch „heart failure with mildly reduced ejection fraction“, HFmrEF: EF 41 - 49 %) und HI mit erhaltener Ejektionsfraktion (englisch „heart failure with preserved ejection fraction“, HFpEF; EF \geq 50 %) (McDonagh et al., 2021). Die Klassifizierung von Patientinnen und Patienten anhand ihrer LVEF erweist sich als von entscheidender Bedeutung, da sie klare Differenzierungen in Bezug auf die Ätiologie der Erkrankung, das Vorhandensein von Komorbiditäten, demographische Merkmale, die Reaktion auf therapeutische Interventionen sowie die Indikation zur Verabreichung spezifischer Medikamente aufweist. Die Diagnosestellung einer HFpEF gestaltet sich oft als herausfordernd. Meistens ist der linke Ventrikel (LV) nicht dilatiert. Stattdessen zeigt sich häufig eine Verdickung der Ventrikelwand des LV und/oder eine Vergrößerung des Atriums, resultierend aus erhöhtem Füllungsdruck, und bedingt eine diastolische Dysfunktion. Die Relaxation des Herzens ist beeinträchtigt, was zu einer reduzierten Füllungskapazität führt. HFpEF-Patientinnen und -Patienten weisen in der Regel ein höheres Alter und gehäuft weibliches Geschlecht auf. Typische Begleiterkrankungen sind Vorhofflimmern/-flattern, Asthma oder Hypertonie. Im Gegensatz dazu haben Patientinnen und Patienten mit HFrEF primär eine systolische Dysfunktion mit verminderter Auswurfleistung. Sie leiden häufig an peripheren Gefäßerkrankungen, koronarer Herzkrankheit und Dyslipidämien.

Die HFmrEF beschreibt eine milde systolische Dysfunktion einhergehend mit Eigenschaften einer diastolischen Dysfunktion (Ponikowski et al., 2016). Die meisten Patientinnen und Patienten sind den Kategorien HFrEF und HFpEF zuzuordnen (Bozkurt et al., 2021). Des Weiteren wird die HI in eine chronische und akute HI unterteilt. Bei der akuten Herzinsuffizienz (AHI) handelt es sich in den meisten Fällen nicht um eine neu auftretende Erkrankung, sondern um eine akute Verschlechterung der bestehenden chronischen Herzinsuffizienz (CHI). Diese akute Dekompensation führt in den meisten Fällen zu einer

Krankenhauseinweisung oder einem notfallmäßigen Arztkontakt (McDonagh et al., 2021).

1.3.4 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz repräsentiert eine weltweit verbreitete Erkrankung, deren Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung zwischen 1 und 2 % liegt. Mit zunehmendem Alter steigt diese Prävalenz von 1 % bei Personen unter 55 Jahren auf über 10 % bei Individuen im Alter von 70 Jahren oder älter an (McDonagh et al., 2021). Eine Studie zeigte eine Fünf-Jahres-Mortalität von Patientinnen und Patienten mit HI von 75,4 % (Shah et al., 2017). Im Vergleich dazu beträgt die Fünf-Jahres-Mortalität bei Lungenkrebs gemäß einer Studie 85 %, was die Relevanz der HI deutlich unterstreicht (de Koning et al., 2020). Eine umfassende Untersuchung mit einer Stichprobengröße von 39.982 Teilnehmern verdeutlichte, dass Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer HI hospitalisiert wurden, eine um bis zu 15 Jahre verkürzte Lebenserwartung erfahren. Darüber hinaus besteht eine beträchtliche Wahrscheinlichkeit, dass sie aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen behandelt werden müssen oder erneut aufgrund von HI hospitalisiert werden. Nach fünf Jahren zeigte sich eine Krankenhauswiederaufnahmerate von 80,4 %, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Subgruppen der HI festgestellt wurden (Shah et al., 2017).

Zusätzlich offenbarte eine separate Studie (n = 5.118), dass Patientinnen und Patienten mit AHI eine bemerkenswert hohe Mortalitätsrate von 17,4 % aufwiesen. Im Gegensatz dazu lag die Mortalitätsrate bei Patientinnen und Patienten mit CHI deutlich niedriger bei 7,2 % (Maggioni et al., 2013).

1.3.5 Diagnosestellung

Bei Patientinnen und Patienten, die sich mit Symptomen (z. B. Atemnot, reduzierte Belastbarkeit) oder klinischen Zeichen (z. B. erhöhter jugularvenöser Druck, periphere Ödeme) in einer Ambulanz vorstellen, ist eine HI als mögliche Ursache in Betracht zu-

ziehen. Da eine Abgrenzung gegenüber anderen Pathologien durch die mangelnde Spezifität der Symptome und klinischen Zeichen erschwert ist, wird zur Diagnose einer Herzinsuffizienz ein mehrstufiger Algorithmus genutzt.

Bei Patientinnen und Patienten, die keine relevanten kardialen Vorerkrankungen wie einen Myokardinfarkt aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit, an einer HI zu erkranken, verhältnismäßig gering. Jedoch steigt die Wahrscheinlichkeit einer HI bei Patientinnen und Patienten, bei denen in der Anamnese Erkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt oder Herzklappenerkrankungen diagnostiziert wurden und entsprechende Symptome sowie klinische Anzeichen vorliegen. Werden bei der anschließenden körperlichen Untersuchung klinische Zeichen, wie eine jugularvenöse Dilatation, beidseitige Knöchelödeme und ein Rasselgeräusch des Herzens, diagnostiziert, ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass eine HI vorliegt. Außerdem muss ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt werden (Ponikowski et al., 2016). Ein abnormales Ruhe-EKG ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz assoziiert, weist jedoch eine geringe Spezifität auf (Kelder et al., 2011). Bei Patientinnen und Patienten, deren Ruhe-EKG vollständig unauffällig ist, ist das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz äußerst unwahrscheinlich, wobei die Sensitivität bei 89 % liegt (Ponikowski et al., 2016).

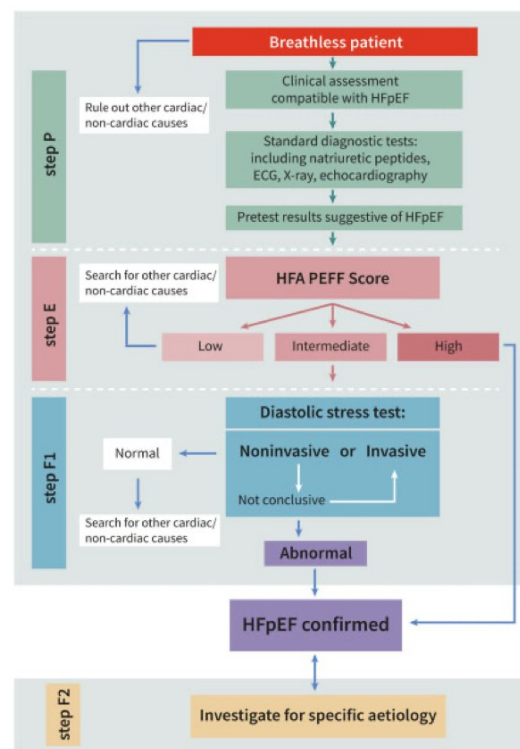
Zeigen sich Auffälligkeiten in der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder im Ruhe-EKG, werden die NPs bestimmt. Sind diese außerhalb ihres Toleranzbereiches (B-Typ natriuretisches Peptid (BNP): < 100 pg/ml, und N-terminales Prohormon des Brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP): < 300 pg/ml) oder können nicht bewertet werden, ist eine Echokardiographie indiziert.

Die Echokardiographie ist die weitverbreitetste Untersuchung, um den Verdacht einer HI zu bestätigen (Ponikowski et al., 2016; Thygesen et al., 2012). Sie bietet essenzielle Informationen über verschiedene Aspekte wie die systolische und diastolische Funktion des Ventrikels, die Funktionalität der Herzklappen sowie das Vorhandensein einer möglichen pulmonalen Hypertonie (Kirkpatrick et al., 2007).

Die Daten, die aus dieser klinischen Beurteilung gewonnen werden, sind in den meisten Fällen ausreichend, um eine Diagnose zu stellen und einen Behandlungsplan zu entwickeln. Zusätzliche Tests wie eine Stressechokardiographie oder invasive diagnostische

Verfahren wie der Rechtsherzkatheter werden lediglich bei unklarer Diagnose durchgeführt (Ponikowski et al., 2016).

Die Diagnosestellung einer HFpEF ist schwieriger als die einer HFrEF, da die Symptome und Anzeichen oft unspezifisch sind und es nicht zulassen, zwischen einer HFpEF und anderen Erkrankungen zu differenzieren (Ponikowski et al., 2016). Es wird eine schrittweise Diagnosestellung mit Hilfe eines Scores, wie dem „HFA-PEFF diagnostic algorithm“ (Heart Failure Association-Pretest Assessment-Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score, Functional Testing in Case of Uncertainty, Final Aetiology), empfohlen (vgl. Abbildung 3) (Pieske et al., 2019). Dieser Algorithmus setzt sich aus vier Schritten zusammen.



Pieske et al., 2019. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 40(40), pp.3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>. By permission of Oxford University Press

Abbildung 3: Das Flussdiagramm des HFA-PEFF-Diagnosealgorithmus.

Schritt P (step P) soll Patientinnen und Patienten mit dem potenziellen Verdacht auf HFpEF identifizieren und andere spezifische Ursachen für ihre herzinsuffizienzähnlichen Symptome ausschließen oder identifizieren. Wenn Schritt P positiv ist, sollte der zweite Schritt E (step E) durchgeführt werden, der eine umfas-

sende Echokardiographie und Messungen des natriuretischen Peptids/N-terminalen natriuretischen Peptids umfasst, falls diese nicht bereits im Schritt P durchgeführt wurden. Schritt F1 (step F1) sollte durchgeführt werden, wenn Schritt E nicht eindeutig ist. Abhängig von den klinischen Einrichtungen und dem Zustand der Patientin oder des Patienten wird ein invasiver oder nicht-invasiver Belastungstest empfohlen. Der vierte Schritt, Schritt F2 (step F2), ist darauf ausgelegt, eine spezifische Ätiologie zu identifizieren (Pieske et al., 2019).

Der erste Schritt „P“ (pretest assessment) sollte standardmäßig bei allen Patientinnen und Patienten, die Symptome und/oder Anzeichen einer HI aufweisen, durchgeführt werden. Er umfasst eine detaillierte Anamnese, ein EKG, Labortests, eine Standard-Echokardiographie und einen kardiopulmonalen Belastungstest. Durch die Untersuchungen sollen Patientinnen und Patienten mit anderen kardialen und nicht kardialen Erkrankungen, die Grund für ihre Symptomatik sind, ausgeschlossen werden (vgl. Abbildung 3).

Im zweiten Schritt („E“: echokardiographic and natriuretic peptide score) wird eine umfassende Echokardiographie durchgeführt. Die durchgeführten Messungen umfassen unter anderem den LV-Füllungsdruck, bestimmt durch das Verhältnis des frühdiastolischen Einstroms (E-Welle) und der Gewebewellendopplergeschwindigkeit (e'), die relative Wanddicke des linken Ventrikels und den LV-Masseindex (englisch „left ventricular mass index“, LVMI). Außerdem werden die NPs bestimmt. Die diagnostischen Cut-off-Werte der Messungen variieren aufgrund von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, Körpergewicht und Herzrhythmus (Vorhofflimmern). Um dies zu berücksichtigen, wird eine Einteilung nach Haupt- und Nebenkriterien empfohlen (vgl. Abbildung 4).

Die Auswahl von Hauptkriterien mit hohen Cut-off-Werten erfolgt aufgrund ihrer erhöhten Spezifität, während Nebenkriterien eine höhere Sensitivität aufweisen (Pieske et al., 2019). Der HFA-PEFF Score integriert drei Hauptdomänen: Biomarker (z. B. BNP), funktionelle Parameter (z. B. e') und morphologische Eigenschaften (z. B. LVMI) des Herzens. Innerhalb dieser Domänen erhalten Hauptkriterien zwei Punkte, während Nebenkriterien einen Punkt erhalten. Die Punkte aus den verschiedenen Domänen werden summiert. Ein Score von mindestens fünf Punkten führt zur Diagnose einer HFpEF. Ein Score von maximal einem Punkt spricht gegen eine HFpEF-Diagnose. Bei einem Score zwischen zwei und vier Punkten besteht ein intermediäres Risiko für HFpEF, wobei zusätzliche Untersuchungen zur weiteren Abklärung indiziert sind (vgl. Abbildung 4).

	Functional	Morphological	Biomarker (SR)	Biomarker (AF)
Major	septal $e' < 7$ cm/s or lateral $e' < 10$ cm/s or Average $E/e' \geq 15$ or TR velocity > 2.8 m/s (PASP > 35 mmHg)	LAVI > 34 ml/m ² or LVMI $\geq 149/122$ g/m ² (m/w) and RWT $> 0,42$ #	NT-proBNP > 220 pg/ml or BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660 pg/ml or BNP > 240 pg/ml
Minor	Average E/e' 9 -14 or GLS < 16 %	LAVI 29-34 ml/m ² or LVMI $> 115/95$ g/m ² (m/w) or RWT $> 0,42$ or LV wall thickness ≥ 12 mm	NT-proBNP 125-220 pg/ml or BNP 35-80 pg/ml	NT-proBNP 365-660 pg/ml or BNP 105-240 pg/ml
Major Criteria: 2 points	≥ 5 points: HFpEF			
Minor Criteria: 1 point	2-4 points: Diastolic Stress Test or Invasive Haemodynamic Measurements			

Pieske et al., 2019. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 40(40), pp.3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>. By permission of Oxford University Press

Abbildung 4: Schritte E: Tabelle zur Berechnung und Interpretation des HFA-PEFF Scores (Pieske et al., 2019)

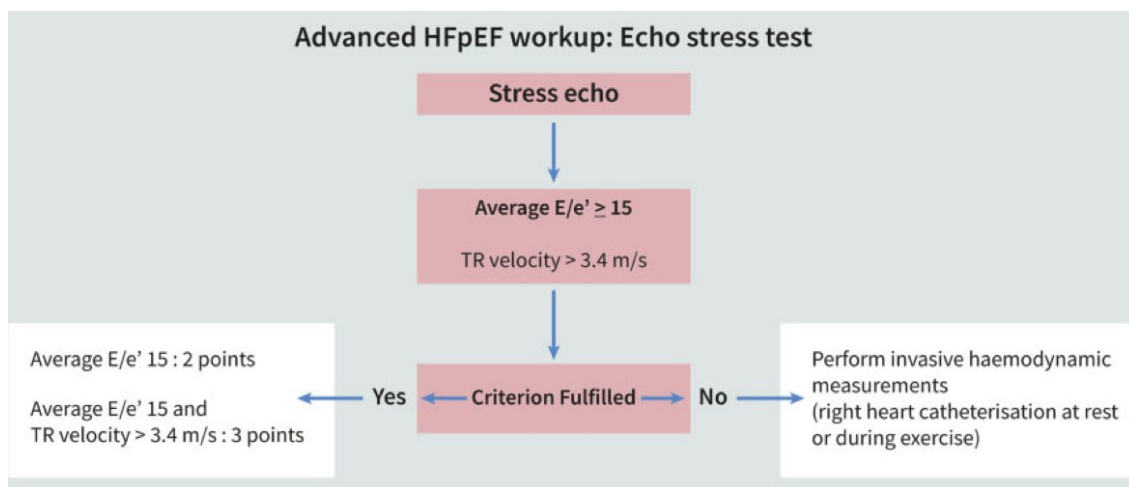
BNP (Brain natriuretic peptide), E/E' (Verhältnis der E-Welle als Maß des passiven diastolischen Einstroms zur Gewebesgeschwindigkeit), GLS (Globale longitudinale Dehnung, Global longitudinal strain), LAVI (links atrialer Volumenindex, left atrial volume index), LVMI (linksventrikulärer Masseindex, left ventricular mass index), NT-proBNP (N-terminales Prohormon des Brain natriuretic peptide), RWT (relative Wanddicke, relative wall thickness), TR-velocity (Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe).

Der dritte Schritt "F1" (funktionale Testung) sollte durchgeführt werden, wenn Schritt E keine klaren Ergebnisse liefert.

Je nach den Gegebenheiten der klinischen Einrichtungen und dem Zustand der Patientin oder des Patienten wird entweder ein nicht-invasiver oder invasiver Belastungstest empfohlen. Der invasive Belastungstest mittels Rechtsherzkatheter weist hierbei eine höhere Zuverlässigkeit auf und wird als Option in Betracht gezogen, wenn das Ergebnis des nicht-invasiven Belastungstests mittels Echokardiographie keine eindeutigen Resultate liefert (vgl. Abbildung 3) (Pieske et al., 2019).

Bei einem Stresstest wird der Herzmuskel durch pharmakologische, elektrische oder physische Anstrengung belastet. Während dieser oder unmittelbar nach der stärksten Anstrengung sollte eine echokardiographische Untersuchung erfolgen (Sicari and Cortigiani,

2017). Zeigt sich in der Stressechokardiographie ein Anstieg des Quotienten $E/e' \geq 15$, werden zwei Punkte zu dem HFA-PEFF Score aus Schritt zwei addiert. Ist zusätzlich die Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (TR-Velocity, tricuspid regurgitation velocity) $\geq 3,4$ m/s, werden drei Punkte zum Score addiert (vgl. Abbildung 5). Die Erhöhung der TR-Velocity sollte nicht allein zur Diagnosestellung genutzt werden, da diese auch physiologisch, durch einen erhöhten pulmonalen Blutfluss, gesteigert sein kann (Nagueh et al., 2016; Pieske et al., 2019).



Pieske et al., 2019. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 40(40), pp.3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>. By permission of Oxford University Press

Abbildung 5: Erweiterte HFpEF Diagnostik mittels Stressechokardiographie (Pieske et al., 2019).

E/E' (Verhältnis der E-Welle als Maß des passiven diastolischen Einstroms zur Gewebegeschwindigkeit),
TR Velocity (Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe).

Invasiv hämodynamisch lässt sich auch in Ruhe eine HFpEF diagnostizieren. Die Kriterien hierfür sind ein links ventrikulärer enddiastolischer Druck ≥ 16 mmHg und ein pulmonalarterieller Verschlussdruck (englisch „pulmonary arterial wedge pressure“, PAWP) ≥ 15 mmHg. Bei einem invasiven Stresstest bestätigt ein Anstieg des PAWP auf Werte ≥ 25 mmHg den Verdacht einer HFpEF (Pieske et al., 2019).

Der letzte Schritt des 'HFA-PEFF diagnostic algorithm' (F2) dient dazu, durch weitere Diagnostik die Ätiologie der HFpEF festzustellen, um eine adäquate Therapie einleiten zu können (Pieske et al., 2019).

2 FRAGESTELLUNGEN

2.1 Fragestellung und Arbeitshypothese

Die vorliegende Studie zielt darauf ab, die diagnostische Effektivität von vier verschiedenen Belastungstests (passives Anheben der Beine für 30 Sekunden, Verabreichung von 500 ml Jonosteril über fünf Minuten, dynamischer Handgrip-Test über eine Minute und Fahrradergometerbelastung bis zur Spitzenbelastung) zur Identifizierung von HFpEF bei Patientinnen und Patienten mit unklarer Diagnose zu vergleichen. Ein spezielles Augenmerk liegt darauf, zu untersuchen, ob der für die Fahrradergometrie etablierte Anstieg des PAWP auf ≥ 25 mmHg auch bei den anderen Belastungsformen als diagnostisches Kriterium für HFpEF dienen kann.

Trotz früherer Studien, die nicht-ergometrische Belastungstests durchführten, existiert bisher keine Studie, die den Einfluss verschiedener Belastungstests auf den Anstieg des PAWP bei ein und demselben Individuum vergleicht. Derzeit fehlt eine einheitliche Festlegung, welcher Belastungstest zur Diagnose von HFpEF eingesetzt werden sollte. Unsere Hypothese legt nahe, dass die Fahrradergometrie aufgrund der Einbeziehung einer größeren Anzahl an Arbeitsmuskeln den stärksten Anstieg des PAWP hervorruft.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung könnten dazu beitragen, einen potenziellen diagnostischen Goldstandard für die Diagnose von HFpEF in Fällen mit unsicherer Diagnose zu etablieren und die Auswahl des praktikabelsten Belastungstests zu unterstützen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Diese prospektive einarmige Studie wurde an der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Insgesamt erfüllten 65 Patientinnen und Patienten mit einem intermediären Risikoprofil für eine HFpEF (EF \geq 50 %) die Einschlusskriterien, von denen 35 einer weiterführenden Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter (RHK) im Rahmen der vorliegenden Studie zustimmten und in die Studie eingeschlossen wurden. Die Durchführung der Studie wurde zu Beginn von der zuständigen Ethikkommission genehmigt (21-9993-BO) und unter der Registrierungsnummer NCT04970953 erfasst. Die Teilnehmergruppe setzte sich aus stationären sowie ambulanten Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Essen zusammen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien vor Studienbeginn

Vor dem Einschluss in die vorliegende Studie unterzogen sich alle Patientinnen und Patienten einer umfassenden klinischen Untersuchung, die eine transthorakale Echokardiographie, ein EKG sowie Laboruntersuchungen (einschließlich NT-proBNP, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl (Platelet Count: PLT)) beinhaltete. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patientinnen und Patienten in einem stabilen kardialen Zustand. Die Einschlusskriterien erforderten ein Mindestalter von 18 Jahren und das Vorliegen eines intermediären Risikoprofils für eine HFpEF nach Risikobewertung mit Hilfe des HFA-PEFF-Scores (2 bis 4 Punkte) (Pieske et al., 2019).

Zusätzlich wurden nicht kardiale Erkrankungen, die Dyspnoe verursachen könnten, sowie eine instabile koronare Herzkrankheit ausgeschlossen. Hierfür wurden bildgebende Verfahren wie Computertomographie, Myokardszintigraphie und in einigen Fällen auch eine invasive Koronarangiographie eingesetzt. Patientinnen und Patienten mit mittelgradigen Klappenerkrankungen oder intrakardialen Shunts, die mittels Echokardiographie nachgewiesen wurden, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

Vor dem Studieneinschluss wurde die Fähigkeit der Patientinnen und Patienten, auf einem Ergometer bis an ihre Belastungsgrenze zu gehen, klinisch beurteilt. Eine Standard-

Ruheechokardiographie und das Überprüfen der Laborparameter wurden innerhalb von zwei Tagen vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt.

Von jedem Teilnehmer wurde vor der Studieneinschreibung eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Der Erstautor hatte vollen Zugang zu allen Daten der Studie und übernahm die Verantwortung für deren Integrität und die Datenanalyse.

3.3 Ausschlusskriterien während des Rechtsherzkatheters

Patientinnen und Patienten mit einem PAWP von ≥ 15 mmHg oder einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (englisch „mean pulmonary artery pressure“, mPAP) von ≥ 25 mmHg in Ruhe wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen während der Belastung kein Anstieg des PAWP von ≥ 25 mmHg bei einem Ruhe-PAWP von < 15 mmHg in einer Belastungsbedingung festgestellt wurde. Die Studiengruppe wurde mit vermeintlich gesunden Personen verglichen, die als Patientinnen und Patienten mit einem mPAP von < 25 mmHg und einem PAWP von < 15 mmHg in Ruhe sowie einem PAWP von < 25 mmHg in allen Belastungsmodalitäten definiert wurden, um Cut-off-Werte für jede Modalität zu unterscheiden.

3.4 Messgrößen

In dieser Studie wurde als primäre Messgröße die Differenz zwischen dem PAWP im Ruhezustand und unter Belastung (Δ PAWP) untersucht. Diese Messgröße wurde in jedem der vier verschiedenen Belastungstests erfasst. Zusätzlich wurden Veränderungen des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (Δ mPAP), des pulmonalvaskulären Widerstands (englisch „pulmonary vascular resistance“, Δ PVR), des Herzzeitvolumens (englisch „cardiac output“, Δ CO) sowie dem Verhältnis von Δ mPAP/CO und Δ PAWP/CO über die vier Belastungstests hinweg gemessen und analysiert. Δ PAWP/CO und Δ mPAP/CO wurden als Differenz zwischen den Ruhe- und den Durchschnittswerten der Belastungswerte berechnet. Für die Belastungswerte wurde bei der Ergometrie der Durchschnitt der Messwerte bei 25 W, 50 W und Spitzenbelastung, beim Handgrip-Test der Durchschnitt der Messwerte bei 20 s, 40 s und Spitzenbelastung, beim passiven Anheben der Beine der Durchschnitt der Messwerte nach 10 s, 20 s und 30 s und bei der Gabe von Flüssigkeit der Durchschnitt der Messwerte nach 100 s, 200 s und 300 s berechnet.

3.5 Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Untersuchungen fanden im Katheterlabor des Universitätsklinikums Essen statt. Die Patientinnen und Patienten wurden am Morgen der Untersuchung in der Tagesklinik empfangen und für die bevorstehende Untersuchung vorbereitet. Es wurde ein Zugang (20-Gauge-Kanüle) am linken Arm entweder peripher oder in der Ellenbeuge angelegt. Während der Voruntersuchung wurden die Patientinnen und Patienten angewiesen, ihre Medikation am Morgen der Untersuchung wie gewohnt einzunehmen, mit Ausnahme von Schleifendiuretika. Darüber hinaus wurde ein kleines Frühstück und Wasser empfohlen, um Dehydration während der Belastung zu vermeiden.

Das Fahrradergometer (eBike EL, GE Healthcare) wurde vor der Untersuchung optimal auf jede Patientin und jeden Patienten eingestellt. Anschließend wurden die Patientinnen und Patienten in Rückenlage auf dem Kathetertisch gelagert, wobei der rechte Arm im rechten Winkel zum Thorax abduziert wurde. In dieser Position wurden alle Untersuchungen durchgeführt, mit Ausnahme der Ergometrie.

Vor der sterilen Abdeckung des Untersuchungstisches wurde der rechte Arm der Patientinnen und Patienten mit Desinfektionsmittel gereinigt. Ein Lochtuch wurde verwendet, um den rechten Arm abzudecken, wobei die Punktionsstelle am Oberarm zugänglich blieb. Ultraschallgesteuert erfolgte die Punktion der V. brachialis und Anlage einer 7-French Schleuse zur Einbringung eines Swan-Ganz-Katheters mit drei Lumen. Unter fluoroskopischer Kontrolle erfolgte die Vorbringung des Katheters bis in die PAWP-Position. Der Drucksensor wurde gemäß den aktuellen Empfehlungen auf mittlerer thorakaler Höhe angebracht und genullt (Humbert et al., 2022; Kovacs et al., 2013). Dies geschah vor jeder Messung in jeder Modalität. Die Druckwerte wurden am Ende der Expiration aufgezeichnet und über mindestens drei Herzzyklen gemittelt, bei Vorhofflimmern erfolgte die Mittelung über mindestens fünf Herzzyklen. Nach jeder Modalität wurden 10 Minuten Ruhezeit eingehalten, wobei die Patientinnen und Patienten in Rückenlage verblieben, um sich von der Belastung zu erholen (vgl. Abbildung 6).

Unmittelbar vor der Ergometerbelastung wurden die Patientinnen und Patienten auf das Fahrradergometer umgelagert, welches links neben dem Kathetertisch platziert wurde. Der rechte Arm blieb während der gesamten Untersuchung abduziert vom Thorax, wurde auf einem Kissen abgelegt und vom Untersucher stabilisiert, um eine sichere Lage des

Katheters zu gewährleisten. Die Patientinnen und Patienten befanden sich auf dem Fahrradergometer in einer nach links geneigten Lage (Kippwinkel von 45°), um gleichzeitig die Durchführung der Echokardiographie zu ermöglichen. Der Kippwinkel (45°) war bei allen Patientinnen und Patienten gleich, und die mittlere thorakale Position des Drucksensors wurde vor Beginn der Belastung vom Untersucher und dem assistierenden Personal überprüft.

Die Drücke im rechten Vorhof, rechten Ventrikel, in der Pulmonalarterie und in PAWP-Position wurden zunächst im Ruhezustand gemessen. Die korrekte Position des PAWP-Katheters wurde vor jeder Messung mittels Fluoroskopie überprüft, wobei darauf geachtet wurde, dass sich die Katheterspitze im tiefsten Segment der rechten oder linken Pulmonalarterie befand. Die Position des PAWP-Katheters wurde ferner durch Messung der Sauerstoffsättigung überprüft. Eine Sättigung von > 90 % wurde als Zeichen für die korrekte Lage angesehen (Viray et al., 2020). Die Sauerstoffsättigung wurde standardmäßig im rechten Vorhof und in der Pulmonalarterie gemessen, wobei eine Abweichung von 5 % auf einen intrakardialen Shunt hinwies und zum Ausschluss aus der Studie führte. Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte mittels der Thermodilutionsmethode und wurde bei Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus dreimal und bei Vorliegen von Vorhofflimmern fünfmal durchgeführt. Die Messungen in der Pulmonalarterie und der PAWP-Position wurden am Ende jeder Belastungsphase erneut durchgeführt. Während der Belastung verblieb der Katheter ungeblockt in der Pulmonalarterie.

Die vier Belastungstests wurden von jeder Patientin und jedem Patienten in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Die Übungsmodalitäten wurden auf Karten mit gleichem Design geschrieben, und die Randomisierung erfolgte durch einen Universitätsmitarbeiter, der nicht über den Zweck der Studie informiert war. Der Rechtsherzkatheter-Untersucher erhielt die Reihenfolge der Tests unmittelbar vor der Untersuchung und dokumentierte sie im Rechtsherzkatheter-Protokoll. Die vier Tests wurden nacheinander durchgeführt (vgl. Abbildung 6). Die Neukalibrierung der Ruhe-Messungen wurde am Ende jeder Ruhephase überprüft. Der Blutdruck wurde nicht-invasiv mittels Oszillometrie gemessen.

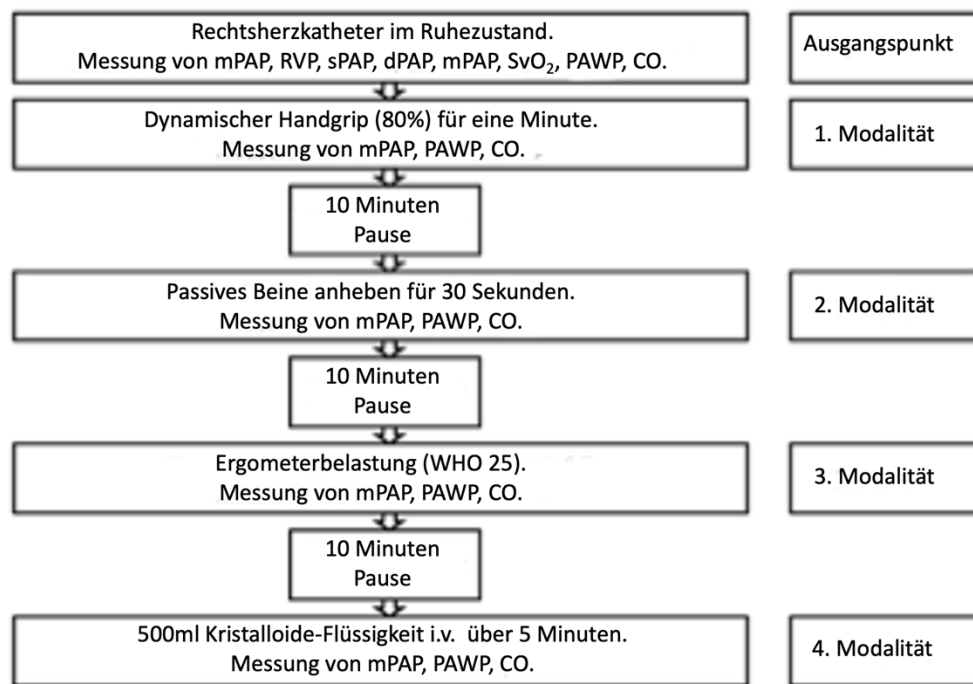


Abbildung 6: Flussdiagramm zum Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung.

CO (Herzzeitvolumen, cardiac output), dPAP (diastolischer pulmonalarterieller Druck, diastolic pulmonary artery pressure), mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck, mean pulmonary artery pressure), sPAP (systolischer pulmonalarterieller Druck, systolic pulmonary artery pressure), PAWP (pulmonalarterieller Verschlussdruck, pulmonary arterial wedge pressure), RVP (rechts ventrikulärer Druck, right ventricular pressure), SvO₂ (gemischt venöse Sauerstoffsättigung). WHO 25 (Belastungstest auf dem Fahrradergometer beginnend mit 2,5 W und einer schrittweisen Steigerung von 25 W alle 2 Minuten). Die Modalitäten wurden von jeder Patientin und jedem Patienten in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

3.5.1 Ablauf der Belastungstest

Ergometerbelastung und Stressechokardiographie

Die Ergometerbelastung und die Stressechokardiographie wurden gemäß den vorab festgelegten Protokollen durchgeführt. Vor der Ergometerbelastung wurde ein EKG geschrieben und der Blutdruck wurde nicht-invasiv gemessen. Die Belastung erfolgte gemäß einem Protokoll der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO 25-Protokoll), bei dem die Patientinnen und Patienten mit einer Leistung von 25 Watt starteten und alle zwei Minuten eine Steigerung um 25 Watt bis zur maximalen subjektiven Anstrengung (BORG-Skala ≥ 18) durchführten. Die Trittfrequenz war auf

50 - 55 Umdrehungen pro Minute vorgegeben. Während der Untersuchung wurden die Patientinnen und Patienten aufgefordert, jegliche Schmerzen anzugeben.

Zum Zeitpunkt der Spitzenbelastung führte ein Kardiologe eine Stressechokardiographie durch, bei der die medialen und lateralen E/e'-Werte sowie die TR-Velocity gemessen wurden. Eine dynamisch hochgradige Mitralklappeninsuffizienz als potenzielle Ursache für eine Erhöhung des PAWP wurde ausgeschlossen. PA, PAWP und CO wurden zu den vorher festgelegten Zeitpunkten gemessen.

Dynamischer Handgrip-Test

In unserer Studie entschieden wir uns für die Durchführung eines dynamischen Handgrip-Tests im Vergleich zu rein konzentrischer Muskelarbeit, da wir eine stärkere Zunahme der Nachlast durch den Wechsel von exzentrischer und konzentrischer Muskelarbeit erwarteten, was die Diagnosestellung einer okkulten HFpEF erleichtern könnte. Vor dem Beginn der Rechtsherzkatheteruntersuchung erhielten die Patientinnen und Patienten eine Einweisung in die korrekte Ausführung des dynamischen Handgrip-Tests. Hierbei wurde zunächst die maximale Kraft der Patientinnen und Patienten bei einmaligem Faustschluss und damit Kontraktion der Unterarm- und Handmuskulatur (englisch „one repetition maximum“; 1RPM) mithilfe eines elektronischen Dynamometers der Marke Baseline (Smeldley, 200 Pfund, 12-0286) gemessen. Anschließend führten die Patientinnen und Patienten zur Übung mindestens 10 Wiederholungen mit 80 % der maximalen Griffkraft durch, wobei auf jede Kontraktion eine vollständige Relaxation folgte. Der Arm musste während des gesamten Tests im Ellbogengelenk gestreckt sein.

Während der Untersuchung wurde dieser Belastungstest über einen Zeitraum von einer Minute durchgeführt, wobei die korrekte Ausführung vom assistierenden Personal kontrolliert wurde. Zu den vorab festgelegten Zeitpunkten erfolgte die Messung und Dokumentation des PAWP, des PA und des CO.

Gabe von 500 ml Jonosteril

Vor Beginn der RHK-Untersuchung bekamen die Patientinnen und Patienten am linken Arm einen peripheren Zugang mittels 20-Gauge Kanüle. Über diesen wurde den Patientinnen und Patienten mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 100 ml/min insgesamt 500 ml einer warmen, isotonen Flüssigkeit der Marke Jonosteril infundiert. Dies erfolgte

mithilfe einer Kompressionsmanschette, die die Infusionsflüssigkeit komprimierte. Während des gesamten Infusionszeitraums wurden wiederholt Messungen des PA und des PAWP durchgeführt. Die abschließende Messung, bei der zusätzlich das CO gemessen wurde, erfolgte unmittelbar nachdem die 500 ml vollständig infundiert waren.

Passives Anheben der Beine

Bei diesem Belastungstest mit Erhöhung der rechtskardialen Vorlast wurden die Beine der Patientinnen und Patienten vom assistierenden Personal angehoben und in einem 45-Grad-Winkel auf einer Erhöhung abgelegt. Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, zu entspannen und das Pressen/Valsalva-Manöver zu vermeiden. Die Messungen des PA, PAWP und CO wurden zu den angegebenen Zeitpunkten durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Statistische Analyse

In dieser Studie wurden zur Datenanalyse und graphischen Darstellung die Software SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) und das R-Programm (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2020, (<https://www.R-project.org/>, [accessed on 20.11.2022])) verwendet. Zur Analyse der Baseline-Charakteristika wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewendet.

Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße und Abweichungen von der angenommenen Normalverteilung bei einigen Messungen (überprüft mit dem Shapiro-Wilk-Test) kam die rank-basierte Friedman-Statistik mit multiplen paarweisen Vergleichen (Nemenyi-Wilcoxon-Wilcox all-pairs test) zum Einsatz. Diese Methode erlaubt die Untersuchung von stresstestbasierten intraindividuellen Unterschieden. Mithilfe von GEE-Modellen (englisch „generalized estimating equations“) konnten Anpassungen an einen vermuteten kumulativen Effekt aufgrund der Reihenfolge der Stresstests durchgeführt werden.

Um die Korrelation zwischen der Zunahme des PAWP unter Belastung im Vergleich zur Ruhemessung und den diastolischen Parametern der Stressechokardiographie zu bewerten, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven wurden angewendet, um die Fläche unter der Kurve (englisch „area under the curve“; AUC) zu berechnen. Modalitätsspezifische Grenzwerte wurden festgelegt, um die Studiengruppe, die einen Anstieg des PAWP über 25 mmHg während mindestens eines Belastungstests aufwies, von einer Kontrollgruppe, die keinen Anstieg des PAWP über 25 mmHg in mindestens einem Belastungstest zeigte, zu differenzieren. Die interne Konsistenz wurde mittels Bootstrap-Analyse (B = 500) überprüft.

4.2 Allgemeines

Zu Beginn dieser Pilotstudie wurde anhand einer Schätzung eine geplante Stichprobengröße von 46 Patientinnen und Patienten ermittelt. Diese wurde unter Berücksichtigung

von drei Kontrollvariablen (Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index, BMI) und unter der Voraussetzung einer Power von 0,8, einem alpha-Wert von $< 0,05$ und einem R²-Wert von 0,26 zur Erzielung signifikanter Gruppenunterschiede korrigiert. Dabei wurde der zuvor definierte Cut-off-Wert des PAWP von ≥ 25 mmHg während der Belastung einbezogen (vgl. Abbildung 7) (Cohen, 2013).

Nach einer Zwischenanalyse von 19 Patientinnen und Patienten, bedingt durch eine unerwartet hohe Ablehnungsrate unter den Teilnehmenden während der fortwährenden COVID-19-Pandemie, ergaben sich frühzeitig signifikante Ergebnisse. Diese zeigten, dass die Fahrradergometrie im Vergleich zu den anderen untersuchten Methoden für die Diagnose von Patientinnen und Patienten mit HFpEF deutlich überlegen war. Aus ethischen Gründen und um potenzielle Risiken für die Patientinnen und Patienten durch invasive Untersuchungen zu vermeiden, wurde die Studie vorzeitig noch vor Erreichen der ursprünglich geplanten Stichprobengröße abgebrochen.

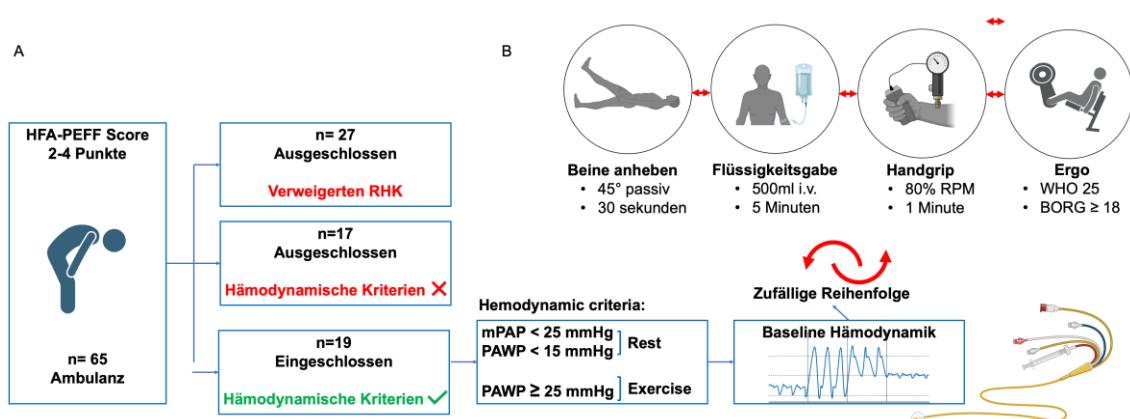


Abbildung 7: (A) Ablauf des Studieneinschlusses: Patientinnen und Patienten mit einem HFA-PEFF-Score von 2 – 4 Punkten und Belastungsdyspnoe wurden aus unseren Ambulanzen rekrutiert. Der Ausschluss aufgrund hämodynamischer Kriterien ($n = 17$) bestand aus einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mean pulmonary artery pressure, mPAP) von ≥ 25 mmHg und/oder einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) von ≥ 15 mmHg im Ruhezustand + PAWP von ≥ 25 mmHg während Spitzenbelastung ($n = 10$) sowie einem mPAP von < 25 mmHg und PAWP von < 15 mmHg im Ruhezustand + PAWP von < 25 mmHg während Spitzenbelastung ($n = 7$). Zwei Patienten wurden aufgrund inkorrekt er PAWP-Messungen während der Spitzenbelastung ausgeschlossen. Insgesamt wurden 19 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

(B) Ablauf der diastolischen Belastungstests: 80 % des 1RPM (Maximale Kraft bei einmaliger Wiederholung, one repetition maximum) wurden über 1 Minute durchgeführt, Ein BORG-Skala-Wert von ≥ 18 deutet

auf subjektive Anstrengung hin, HFA-PEFF-Score: Heart Failure Association-Pretest Assessment- Echo-cardiographic and Natriuretic Peptide Score, Functional Testing in Case of Uncertainty, Final Aetiology, WHO 25: Belastungstest auf dem Fahrrad, beginnend mit 25 W und einer stufenweisen Erhöhung von 25 W alle 2 Minuten. Erstellt mit BioRender.com.

4.3 Grundlegende Merkmale

Die Studienkohorte setzte sich größtenteils aus männlichen Patienten zusammen. Von den Patientinnen und Patienten litt ein geringer Teil an Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Vorhofflimmern oder einer stabilen koronaren Herzkrankheit. Bei Studieneinschluss wurde keiner der Patientinnen und Patienten mit den Medikamenten Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) oder Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Inhibitoren (sodium glucose linked transporter 2- inhibitor, SGLT2-Inhibitoren) therapiert (vgl. Tabelle 1).

Variablen	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Alter [Jahre]	62,6 ± 5,6	55,8 ± 3,5
Weibliches Geschlecht	9/19	2/6
BMI [kg/m ²]	28,0 ± 5,8	27,9 ± 3,0
Diabetes	1/19	1/6
Bluthochdruck	9/19	3/6
Rauchen	10/19	1/6
KHK	2/19	1/6
Vorhofflimmern	5/19	0/6
Schlaganfall in der Vergangenheit	1/19	0/6
NYHA-Klassifikation		
II	13/19	6/6
III	6/19	0/6

COPD	1/19	0/6
CPAP-Therapie	1/19	0/6
PAVK	1/19	0/6
Synkope in der Vergangenheit	2/19	0/6
ACE/ARB	10/19	1/6
ARNI	0/19	0/6
BB	9/19	2/6
MRA	1/19	1/6
Schleifen- oder Thiaziddiuretika	5/19	2/6
SGLT-2 Inhibitoren	0/19	1/6
NTproBNP [pg/ml]	195 ± 187	82 ± 47
Hb [g/dl]	13,8 ± 1,5	13,8 ± 1,2
Thrombozyten [/ μ l]	221,1 ± 71,7	225,3 ± 82,8
Kreatinin [mg/dl]	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2
Natrium [mmol/l]	140,9 ± 1,7	141,3 ± 2,5
LDL-Cholesterin [mg/dl]	142,2 ± 48,7	169,5 ± 91,4
KCCQ-12 [Punkte]	62,7 ± 18,4	75,6 ± 35,8

Tabelle 1: Ausgangscharakteristika der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.

ACEi (Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor), ARB (Angiotensin-Rezeptor-Blocker), ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor), BB (Betablocker), BMI (Body-Mass-Index), COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung), CPAP (Kontinuierliche Atemwegsüberdruckbeatmung, continuous positive airway pressure), Hb (Hämoglobin), KCCQ-12 (Punktzahl des 12-Item-Kansas-City-Kardiomyopathie-Fragebogens), KHK (Koronare Herzkrankheit), MRA (Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist), NT-proBNP (N-terminales Prohormon des brain natriuretic peptide), NYHA (New York Heart Association), PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), SGLT2i: (Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor, sodium glucose linked transporter 2- inhibitor), Mittelwerte und Standardabweichungen sind angegeben. Die Studiengruppe (n = 19) zeigte während der Belastung einen Anstieg des PAWP (pulmonalarterieller Verschlussdruck, pulmonary arterial wedge pressure) von ≥ 25 mmHg. Es wurde eine Kontrollgruppe

($n = 6$) hinzugenommen, bei der keine diagnostischen PAWP-Werte für eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (PAWP ≥ 15 mmHg im Ruhezustand und ≥ 25 mmHg während der Belastung) vorlagen.

In der echokardiographischen Voruntersuchung zeigte sich bei allen Patientinnen und Patienten eine erhaltene links- und rechtsventrikuläre Pumpfunktion. Die vorherigen Untersuchungen ergaben im Durchschnitt einen HF-PEFF Score von 3 Punkten (vgl. Tabelle 2 und für die Ausgangswerte und RHK-Daten im Anhang Tabelle A1a-c). Während der Durchführung der Rechtsherzkatheteruntersuchungen traten keine Komplikationen auf.

Variablen	Studien- gruppe
LVEF [%]	60,4 \pm 5,1
TAPSE [mm]	24,5 \pm 6,1
sPAP [mmHg]	23,5 \pm 7,7
E/A	1,1 \pm 0,3
Septales e' [cm/s]	8,2 \pm 2,0
Septales E/e'	10,1 \pm 4,7
Laterales e' [cm/s]	10,5 \pm 2,1
Laterales E/e'	8,1 \pm 4,4
LAVI [ml/m ²]	31,9 \pm 10,0
TR Velocity [m/s]	2,3 \pm 0,6
LVMl [g/m ²]	95,6 \pm 30,0
LVEDD [mm]	49,2 \pm 5,8
LVPWT	9,9 \pm 2,4
LVRWT	0,4 \pm 0,1
HFA-PEFF Score	3,0 \pm 0,9
H ₂ FPEF Score	3,0 \pm 0,5

Tabelle 2. Echokardiografische Ausgangsmerkmale.

HFA-PEFF-Score (Heart Failure Association-Pretest Assessment- Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score, Functional Testing in Case of Uncertainty, Final Aetiology), H₂FPEF-Score (Schwerwiegend (zwei Punkte), Hypertoniker (ein Punkt, zwei oder mehr antihypertensive Medikamente), Vorhofflimmern (drei Punkte für paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern), pulmonale Hypertonie (ein Punkt für Doppler-Echokardiografie-geschätzten pulmonalen arteriellen systolischen Druck > 3 mmHg), Alter (ein Punkt für Alter > 60 Jahre) und Füllungsdruck (ein Punkt für Doppler-Echokardiografie E/e' > 9), Laterales e' (Gewebewellen-Dopplergeschwindigkeit, gemessen am lateralen Ansatzpunkt der Mitralklappe), LAVI (linksatrionaler Volumenindex), LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser), LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Biplanmessung)), LVMI (linksventrikulärer Masseindex), LVPWT (Dicke der linksventrikulären Hinterwand, left ventricular posterior wall thickness, LVRWT (relative Wanddicke des linken Ventrikels, left ventricular relative wall thickness), Septales e' (Gewebewellen-Dopplergeschwindigkeit, gemessen am interventrikulären Septum), sPAP (systolischer pulmonaler arterieller Druck), TAPSE (systolische Exkursion des lateralen Trikuspidalklappenannulus, tricuspid annular plane systolic excursion), TR-Velocity. (Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe, tricuspid-regurgitation velocity), Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) werden bereitgestellt. Die Studiengruppe (n = 19) zeigte einen Anstieg des PAWP \geq 25 mmHg während der Belastung.

4.4 Vergleich der Messwerte in den verschiedenen Belastungstestmodalitäten

Die Ergometrie zeigte während der Belastung höhere Werte für mPAP ($43,8 \pm 6,9$ vs. $16,6 \pm 3,5$ mmHg, $p < 0,001$), PAWP ($31,1 \pm 3,9$ vs. $8,8 \pm 2,9$ mmHg, $p < 0,001$), CO ($8,4 \pm 2,5$ vs. $5,1 \pm 0,8$ L/min, $p < 0,001$), mPAP/CO ($5,6 \pm 1,9$ vs. $3,3 \pm 0,9$ mmHg/L/min, $p < 0,001$) und PAWP/CO ($3,1 \pm 1,1$ vs. $1,8 \pm 0,7$ mmHg/L/min, $p = 0,007$) im Vergleich zur Ruhemessung. Es wurde jedoch kein Unterschied für den PVR festgestellt ($1,4 \pm 0,7$ vs. $1,5 \pm 0,5$ WU, $p = 0,985$; vgl. Tabelle 3).

Der Handgrip-Test zeigte im Vergleich zu den Ruhemessungen höhere Werte für mPAP ($28,1 \pm 7,8$ vs. $16,6 \pm 3,5$ mmHg, $p < 0,001$), PAWP ($18,4 \pm 6,6$ vs. $8,8 \pm 2,9$ mmHg, $p < 0,001$), CO ($7,0 \pm 2,0$ vs. $5,1 \pm 0,8$ L/min, $p < 0,001$) und mPAP/CO ($4,3 \pm 1,6$ vs. $3,3 \pm 0,9$ mmHg/L/min, $p = 0,010$). Es gab jedoch keine Unterschiede in Bezug auf den PVR ($1,4 \pm 0,7$ vs. $1,5 \pm 0,5$ WU, $p = 0,996$) und PAWP/CO ($2,8 \pm 1,3$ vs. $1,8 \pm 0,7$ mmHg/L/min, $p = 0,099$; vgl. Tabelle 3).

Die Flüssigkeitsgabe führte zu höheren Werten für mPAP ($24,4 \pm 8,2$ vs. $16,6 \pm 3,5$ mmHg, $p = 0,027$), PAWP ($18,1 \pm 5,6$ vs. $8,8 \pm 2,9$ mmHg, $p = 0,003$) und PAWP/CO ($3,1 \pm 1,1$ vs. $1,8 \pm 0,7$ mmHg/L/min, $p = 0,007$). Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das CO ($6,2 \pm 1,6$ vs. $5,1 \pm 0,8$ L/min, $p = 0,145$), den

PVR ($1,3 \pm 0,5$ vs. $1,5 \pm 0,5$ WU, $p = 0,878$) und mPAP/CO ($4,2 \pm 1,6$ vs. $3,3 \pm 0,9$ mmHg/L/min, $p = 0,077$; vgl. Tabelle 3).

Das passive Anheben der Beine führte zu höheren Werten für den PAWP ($16,5 \pm 7,0$ vs. $8,8 \pm 2,9$ mmHg, $p = 0,030$), mPAP/CO ($4,3 \pm 1,0$ vs. $3,3 \pm 0,9$ mmHg/L/min, $p = 0,045$) und PAWP/CO ($2,8 \pm 1,2$ vs. $1,8 \pm 0,7$ mmHg/L/min, $p = 0,020$). Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den mPAP ($24,8 \pm 5,5$ vs. $16,6 \pm 3,5$ mmHg, $p = 0,074$), das CO ($6,0 \pm 1,3$ vs. $5,1 \pm 0,8$ L/min, $p = 0,520$) und den PVR ($1,5 \pm 0,6$ vs. $1,5 \pm 0,5$ WU, $p = 1,000$; vgl. Tabelle 3).

	Mittelwert \pm SD	p-Wert
In Ruhe		
mPAP [mmHg]	$16,6 \pm 3,5$	
PAWP [mmHg]	$8,8 \pm 2,9$	
CO [l/min]	$5,1 \pm 0,8$	
PVR [WU]	$1,5 \pm 0,5$	
mPAP/CO [mmHg/L/min]	$3,3 \pm 0,9$	
PAWP/CO [mmHg/L/min]	$1,8 \pm 0,7$	
Ergo		
mPAP [mmHg]	$43,8 \pm 6,9$	$p < 0,001^*$
PAWP [mmHg]	$31,1 \pm 3,9$	$p < 0,001^*$
CO [L/min]	$8,4 \pm 2,5$	$p < 0,001^*$
PVR [WU]	$1,4 \pm 0,7$	$p = 0,985$
mPAP/CO [mmHg/L/min]	$5,6 \pm 1,9$	$p < 0,001^*$
PAWP/CO [mmHg/L/min]	$4,0 \pm 1,5$	$p < 0,001^*$
Handgrip		
mPAP [mmHg]	$28,1 \pm 7,8$	$p < 0,001^*$
PAWP [mmHg]	$18,4 \pm 6,6$	$p = 0,002^*$
CO [L/min]	$7,0 \pm 2,0$	$p < 0,001^*$
PVR [WU]	$1,4 \pm 0,7$	$p = 0,996$
mPAP/CO [mmHg/L/min]	$4,3 \pm 1,6$	$p = 0,010^*$

PAWP/CO [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,3	p = 0,099
Flüssigkeitsgabe		
mPAP [mmHg]	24,4 ± 8,2	p = 0,027*
PAWP [mmHg]	18,1 ± 5,6	p = 0,003*
CO [L/min]	6,2 ± 1,6	p = 0,145
PVR [WU]	1,3 ± 0,5	p = 0,878
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,2 ± 1,6	p = 0,077
PAWP/CO [mmHg/L/min]	3,1 ± 1,1	p = 0,007*
Beine		
mPAP [mmHg]	24,8 ± 5,5	p = 0,034*
PAWP [mmHg]	16,5 ± 7,0	p = 0,030*
CO [L/min]	6,0 ± 1,3	p = 0,520
PVR [WU]	1,5 ± 0,6	p = 1,000
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,3 ± 1,0	p = 0,045*
PAWP/CO [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,2	p = 0,020*

Tabelle 3: Durchschnittswerte in der Studiengruppe für Ruhe- und Belastungsparameter.

Modalitäten: Beine anheben: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, Handgrip: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Flüssigkeitsgabe: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Ergometer: Fahrradergometrie, CO (Herzzeitvolumen, cardiac output), mPAP (mittlerer pulmonalerarterieller Druck, mean pulmonary artery pressure), PAPW (pulmonalerarterieller Verschlussdruck, pulmonary arterial wedge pressure). Unterschiede zwischen den Variablen im Ruhezustand und bei Spitzenbelastung sind dargestellt. Signifikanz wird mit einem Sternchen () gekennzeichnet. Durchschnittswerte und Standardabweichungen (SD) werden angegeben.*

Der dynamische Handgrip (Δ PAWP $9,6 \pm 7,5$ mmHg), die Flüssigkeitsgabe (Δ PAWP $9,2 \pm 6,4$ mmHg) und das passive Anheben der Beine (Δ PAWP $7,7 \pm 8,0$ mmHg) konnten eine HFpEF nicht zuverlässig nachweisen, wenn zur Diagnostik ein Schwellenwert von PAWP ≥ 25 mmHg angenommen wurde (Abb. 8). Durch diese Tests wurde ein Anstieg des PAWP ≥ 25 mmHg lediglich bei 10,5 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Der PVR ($p = 0,634$) unterscheidet sich zwischen allen untersuchten Modalitäten nicht signifikant (vgl. Tabelle 3 und für die Ausgangswerte und RHK-Daten Tabelle A1a-c im Anhang). Wir beobachteten eine erhebliche interindividuelle Reaktion, abhängig von der untersuchten Belastungsmodalität (vgl. Abb. 8).

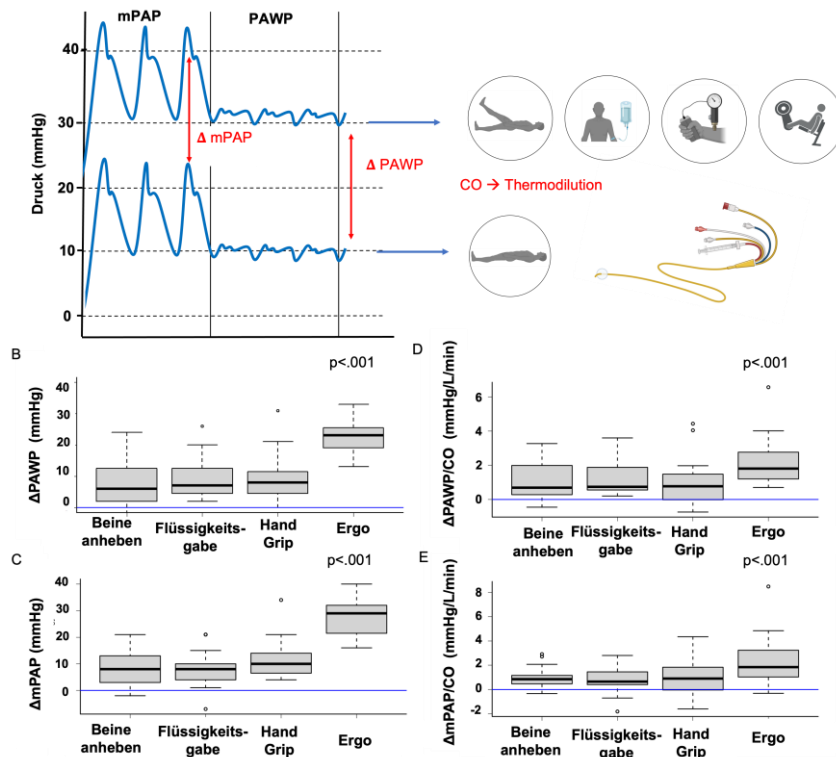


Abbildung 8: Interindividuelle Unterschiede der Zielvariablen zwischen Ruhe und Belastungstest.

(A) PAWP (pulmonary arterial wedge pressure, pulmonaler arterieller Verschlussdruck) (B) mPAP (mean pulmonary artery pressure, mittlerer pulmonaler arterieller Druck), (C) PAWP pro Herzzeitvolumen (CO, cardiac output), (D) mPAP/CO. Beine anheben: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, Handgrip: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Flüssigkeitsgabe: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Ergometer: Fahrradergometrie.

4.5 Einfluss der Belastungsart auf den PAWP und Δ PAWP bei Spitzenbelastung.

Die Fahrradergometrie zeigt in Ruhe und bei Spitzenbelastung die deutlichsten Unterschiede für Δ PAWP ($22,3 \pm 5,0$ mmHg, $p < 0,001$; vgl. Abb. 9A), Δ mPAP ($27,2 \pm 7,1$ mmHg, $p < 0,001$; vgl. Abb. 9C), Δ PAWP/CO ($2,2 \pm 1,4$ mmHg/L/min, $p < 0,001$; vgl. Abb. 9B), Δ mPAP/CO ($2,3 \pm 2,0$ mmHg/L/min, $p < 0,001$; vgl. Abb. 9D) und Δ CO ($3,3 \pm 2,6$ L/min, $p < 0,001$) im Vergleich zu den anderen Belastungsmodalitäten (für die Quartile vgl. Tabellen im Anhang A1a-c).

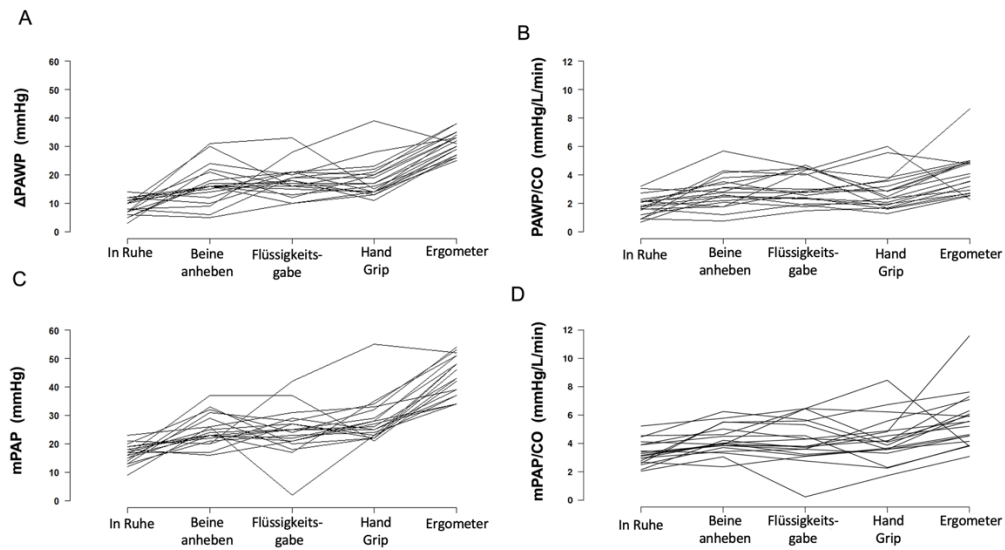


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Unterschiede zwischen den erhobenen Messwerten in Ruhe und den vier Belastungsmodalitäten

(A) Δ PAWP zwischen den Belastungsmodalitäten. (B) Δ PAWP/CO zwischen den Belastungsmodalitäten. (C) Δ mPAP zwischen den Belastungsmodalitäten. (D) Δ mPAP/CO zwischen den Belastungsmodalitäten. Die Vergleiche zwischen den Modalitäten waren für alle Variablen signifikant ($p < 0,001$). Beine anheben: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, Handgrip: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Flüssigkeitsgabe: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Ergometer: Fahrradergometrie. Erstellt mit BioRender.com.

Das passive Anhebung der Beine (Δ PAWP $7,7 \pm 8,0$ mmHg), die Flüssigkeitsgabe (Δ PAWP $9,2 \pm 6,4$ mmHg) und der dynamische Handgrip-Test (Δ PAWP $9,6 \pm 7,5$ mmHg) konnten gemäß einem Grenzwert von PAWP ≥ 25 mmHg eine HFpEF nicht zuverlässig aufdecken (vgl. Abbildung 10). Ein PAWP von ≥ 25 mmHg wurde mittels dieser Tests nur bei 10,5 % der Patientinnen und Patienten festgestellt.

(9,6 ± 7,5 mmHg) lässt sich eine HFpEF nicht zuverlässig diagnostizieren. Durchschnittliche PAWP-Werte und Standardabweichungen sind dargestellt. Erstellt mit BioRender.com.

4.6 Korrelation zwischen Stressechokardiographie und invasiven Messwerten

Die Stressechokardiographie wurde ausschließlich zum Zeitpunkt der Spitzenbelastung während der Untersuchung auf dem Fahrradergometer durchgeführt.

In der vergleichenden Analyse der Echokardiographie im Ruhezustand und bei maximaler Belastung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gewebewellen-Dopplergeschwindigkeiten (septales e' , $p = 0,258$; Konfidenzintervall [KI]: -2,5 bis 0,6; laterales e' , $p = 0,623$; Konfidenzintervall [KI]: -1,3 bis 1,8), der TR-Velocity ($p = 0,409$; Konfidenzintervall [KI]: -0,5 bis 0,2) und des septalen E/ e' -Verhältnisses ($p = 0,080$; Konfidenzintervall [KI]: -4,4 bis 0,2). Jedoch wurde eine signifikante Steigerung des lateralen E/ e' -Verhältnisses während der Belastung beobachtet ($p = 0,008$; Konfidenzintervall [KI]: -5,0 bis -1,5). Es bestand eine moderate Korrelation zwischen dem PAWP bei maximaler Belastung und der TR-Geschwindigkeit (Korrelationskoeffizient $r = 0,510$; $p = 0,026$), jedoch fast keine Korrelation zwischen lateralem (Korrelationskoeffizient $r = -0,093$; $p = 0,706$) und dem septalen E/ e' (Korrelationskoeffizient $r = -0,078$; $p = 0,751$). Die Durchführung der Strain-Analyse war bei den Patientinnen und Patienten aufgrund begrenzter Bildqualität nicht möglich.

4.7 Auswirkung der Randomisierung auf die Belastungstestvariablen

Die durch die Belastungstests verursachten Effekte auf primäre und sekundäre Endpunkte wurden mithilfe eines GEE-Modells (vgl. Tabelle 4) zur Anpassung an aufeinanderfolgende Testmodalitäten analysiert. Zusätzlich untersuchten wir einen kumulativen Effekt der Testreihenfolge (Testreihenfolge 1–4 wurde für die vier in zufälliger Reihenfolge durchgeführten Belastungstests verwendet) und stellten einen signifikanten Einfluss der Reihenfolge auf den PAWP fest ($p < 0,001$; vgl. Tabelle 4). Basierend auf den vorliegenden Daten konnte keine spezifische Reihenfolge der Tests identifiziert werden, um eine gezielte PAWP-Reaktion auszulösen. Dies würde eine größere Stichprobengröße erfordern.

	Koeffizient	Standard Fehler	p-Wert
PA_{sys}			
Schnittpunkt	24,211	1,110	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	8,149	2,447	p < 0,001*
Ergo vs. Ruhe	29,264	3,122	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	5,636	2,407	p = 0,019*
Flüssigkeit vs. Ruhe	5,317	2,180	p = 0,015*
Reihenfolge	1,437	0,979	p = 0,142
PA_{dia}			
Schnittpunkt	10,684	0,662	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	8,011	1,976	p < 0,001*
Ergo vs. Ruhe	21,318	2,891	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	4,485	2,242	p = 0,046*
Flüssigkeit vs. Ruhe	5,371	1,753	p = 0,002*
Reihenfolge	1,166	0,633	p = 0,066
mPAP			
Schnittpunkt	16,632	0,788	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	8,370	1,781	p < 0,001*
Ergo vs. Ruhe	24,400	2,117	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	5,757	2,160	p = 0,008*
Flüssigkeit vs. Ruhe	4,979	1,781	p = 0,005*
Reihenfolge	1,113	0,632	p = 0,078
PA_{WP}			
Schnittpunkt	8,842	0,654	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	6,105	1,069	p < 0,001*
Ergo vs. Ruhe	19,117	1,394	p < 0,001*

Beine vs. Ruhe	4,997	2,092	p = 0,017*
Flüssigkeit vs. Ruhe	6,064	1,383	p < 0,001*
Reihenfolge	1,245	0,497	p < 0,001*
CO			
Schnittpunkt	5,100	0,188	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	1,572	0,682	p = 0,021*
Ergo vs. Ruhe	3,005	0,674	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	0,582	0,483	p = 0,228
Flüssigkeit vs. Ruhe	0,741	0,518	p = 0,152
Reihenfolge	0,126	0,142	p = 0,374
CI			
Schnittpunkt	2,548	0,109	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	0,871	0,367	p = 0,018*
Ergo vs. Ruhe	1,500	0,374	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	0,356	0,250	p = 0,155
Flüssigkeit vs. Ruhe	0,439	0,269	p = 0,102
Reihenfolge	0,046	0,080	p = 0,567
PVR			
Schnittpunkt	1,498	0,107	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	-0,041	0,212	0,845
Ergo vs. Ruhe	-0,082	0,266	0,757
Beine vs. Ruhe	-0,027	0,184	0,883
Flüssigkeit vs. Ruhe	-0,165	0,184	0,370
Reihenfolge	-0,011	0,061	0,851
mPAP/CO			
Schnittpunkt	3,330	0,190	p < 0,001*

Hg vs. Ruhe	0,739	0,413	p = 0,074
Ergo vs. Ruhe	2,078	0,483	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	0,756	0,420	p = 0,072
Flüssigkeit vs. Ruhe	0,679	0,463	p = 0,143
Reihenfolge	0,081	0,147	p = 0,582
PAWP/CO			
Schnittpunkt	1,796	0,160	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	0,655	0,298	p = 0,028*
Ergo vs. Ruhe	1,911	0,357	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	0,750	0,390	p = 0,055
Flüssigkeit vs. Ruhe	0,956	0,360	p = 0,008*
Reihenfolge	0,129	0,119	p = 0,280
HR			
Schnittpunkt	78,053	2,946	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	4,567	5,359	p = 0,394
Ergo vs. Ruhe	39,141	5,279	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	-6,099	4,082	p = 0,135
Flüssigkeit vs. Ruhe	-10,438	5,383	p = 0,052
Reihenfolge	2,778	1,581	p = 0,079
RRsys			
Schnittpunkt	138,421	3,694	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	2,389	8,034	p = 0,766
Ergo vs. Ruhe	42,391	7,787	p < 0,001*
Beine vs. Ruhe	-10,564	5,749	p = 0,066
Flüssigkeit vs. Ruhe	-14,451	6,278	p = 0,021*
Reihenfolge	2,407	1,732	p = 0,164
RRdia			

Schnittpunkt	83,000	3,929	p < 0,001*
Hg vs. Ruhe	8,518	4,230	p = 0,044*
Ergo vs. Ruhe	27,941	9,306	p = 0,003*
Beine vs. Ruhe	-0,309	3,889	p = 0,937
Flüssigkeit vs. Ruhe	0,046	4,280	p = 0,991
Reihenfolge	-1,393	1,631	p = 0,393
Beine vs. Ruhe	0,750	0,390	p = 0,055
Flüssigkeit vs. Ruhe	0,956	0,360	p = 0,008*
Reihenfolge	0,129	0,119	p = 0,280

Tabelle 4 Auswirkung der Belastungsmodalität im Vergleich zu den Ruhe-Werten.

Die Wirkung der Belastungsmodalität im Vergleich zu den Ruhe-Werten wurde unter Verwendung generalisierter Schätzgleichungen berechnet, wobei auch der Effekt der Reihenfolge der Randomisierung berücksichtigt wurde. Die Signifikanz wird mit einem Sternchen () gekennzeichnet.*

CO (cardiac output, Herzzeitvolumen), CI (cardiac index, Herzindex), HR (heart rate, Herzfrequenz), PAsys (pulmonalarterieller systolischer Druck), PAdia (pulmonalarterieller diastolischer Druck), mPAP (mean pulmonary artery pressure, mittlerer pulmonalarterieller Druck), PAWP (pulmonary arterial wedge pressure, pulmonalarterieller Verschlussdruck) PVR (pulmonary vascular resistance, pulmonalvaskulärer Widerstand), RRdia (diastolischer Blutdruck), RRsys (systolischer Blutdruck), Modalitäten: Beine anheben: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, Handgrip: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Flüssigkeitsgabe: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Ergometer: Fahrradergometrie

4.8 Cut-off Werte zur Differenzierung zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe

Eine Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 1) bestehend aus Patientinnen und Patienten, bei denen der PAWP während den Belastungstests nicht über 25 mmHg anstieg (n = 6), wurde mit der Studiengruppe verglichen. Während die Fahrradergometrie als Referenz diente (AUC: 100 %; vgl. Abb. 11A), zeigte der Handgrip-Test die höchste Sensitivität (94,7 %, AUC 80,7 %; vgl. Abb. 11D) zur Unterscheidung zwischen den Gruppen, während die höchste Spezifität bei der Flüssigkeitsgabe erreicht wurde (83,3 %, AUC 78,9 %; vgl. Abb. 11C). Das passive Anheben der Beine zeigte die niedrigste AUC (73,7 %; vgl. Abb. 11B).

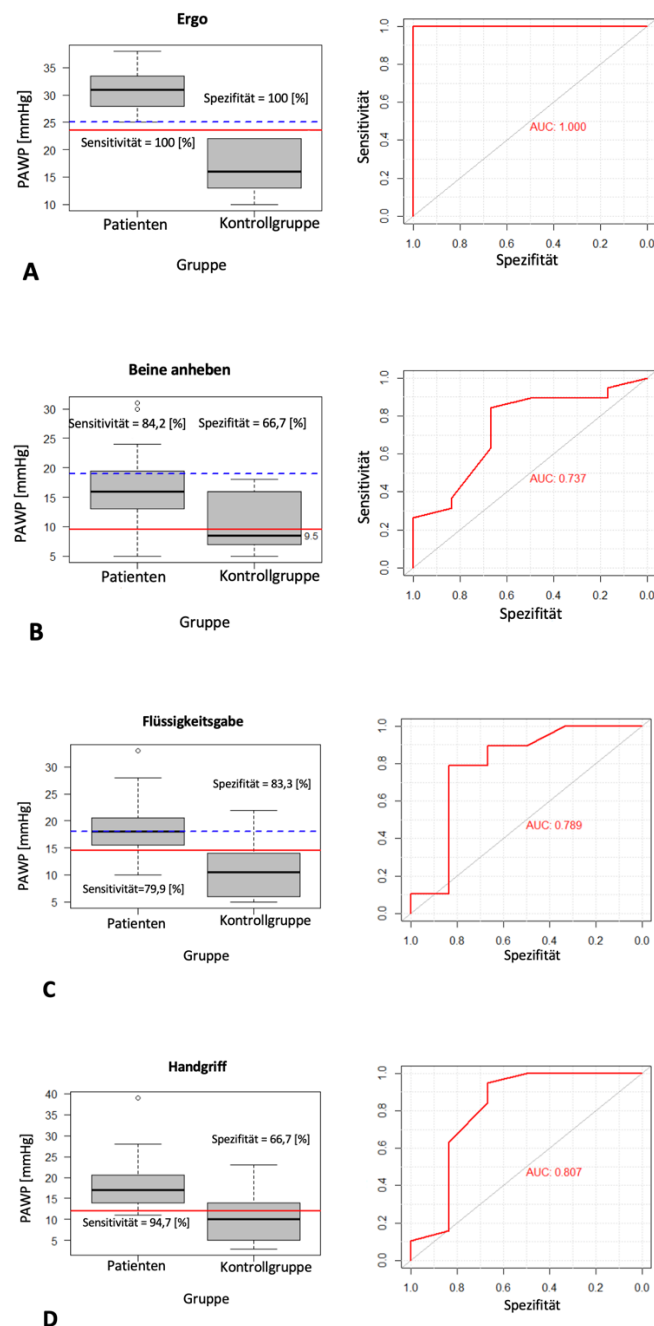


Abbildung 11: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in jeder Belastungsmodalität.

Die Studiengruppe (Patientinnen und Patienten, $n = 19$) wurde durch einen Anstieg des pulmonalarteriellen Verschlussdruck (Pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) über 25 mmHg in mindestens einem Belastungstest definiert. Die Kontrollgruppe zeigte in keinem der Belastungstests einen PAWP über 25 mmHg ($n = 6$). Linkes Diagramm: Die horizontale rote Linie zeigt den optimalen Cut-off-Wert zwischen den Gruppen. Die gestrichelte horizontale blaue Linie zeigt die in der Literatur angegebenen Cut-off Werte. Rechtes Diagramm: Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC).

(A): Ergometrie: Fahrradergometrie, (B): Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, (C): Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, (D): Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests. Für den Handgrip-Test sind keine vordefinierten Cut-off-Werte verfügbar. Schwellenwerte nach Bootstrapping betragen 23,5 mmHg (21,0 - 24,5 mmHg) für die Ergometrie, 9,5 mmHg (8,0 - 20,0 mmHg) für das Beine-anheben, 14,5 mmHg (8,0 - 15,0 mmHg) für die Flüssigkeitsgabe und 12,0 mmHg (8,0 - 15,0 mmHg) für den Handgrip-Test.

4.9 Vergleich der Studiengruppe mit der Kontrollgruppe

Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt jünger und wiesen eine geringere Anzahl von Herzinsuffizienzsymptomen auf, welche mithilfe des KCCQ-12-Scores bewertet wurden (vgl. Tabelle 1). Die Ausgangswerte der echokardiografisch erhobenen Messwerte zeigten eine höhere septale e'-Welle in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 5).

Variablen	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
EF [%]	60,4 ± 5,1	60,2 ± 6,1	0,988
TAPSE [mm]	24,5 ± 6,1	27,8 ± 4,5	0,240
sPAP [mmHg]	23,5 ± 7,7	23,2 ± 2,5	0,793
E/A	1,1 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,007*
Septales e' [cm/s]	8,2 ± 2,0	11,7 ± 0,8	< 0,001*
Septal E/e'	10,1 ± 4,7	6,7 ± 1,5	0,052
Laterales e' [cm/s]	10,5 ± 2,1	9,6 ± 1,1	0,430
Lateral E/e'	8,1 ± 4,4	8,3 ± 1,0	0,215
LAVI [ml/m ²]	31,9 ± 10,0	33,0 ± 9,3	0,745
TR Geschw. [m/s]	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,1	0,391
LVMi [g/m ²]	95,6 ± 30,0	109,5 ± 20,2	0,246
LVEDD [mm]	49,2 ± 5,8	51,0 ± 2,8	0,542
LVPWT	9,9 ± 2,4	10,4 ± 1,7	0,984

LVRWT	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,071
HFA-PEFF score	3 ± 0,9	2 ± 0,5	0,157
H ₂ FPEF score	3 ± 0,5	3 ± 0,6	0,713

Tabelle 5 Echokardiografische Ausgangsmerkmale der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.

EF (Ejektionsfraktion (bipolare Messung)), HFA-PEFF-Score (Heart Failure Association-Pretest Assessment- Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score, Functional Testing in Case of Uncertainty, Final Aetiology): Schwer (zwei Punkte), Hypertoniker (ein Punkt, zwei oder mehr blutdrucksenkende Medikamente), Vorhofflimmern (drei Punkte für paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern), pulmonale Hypertonie (ein Punkt für Doppler-echokardiographisch geschätzten systolischen Druck in der Lungenarterie > 35 mmHg), Alter (ein Punkt für ein Alter > 60 Jahre) und Füllungsdruck (ein Punkt für Doppler-echokardiographisches E/e'-Verhältnis > 9).

Lateral e' (Gewebebeschwindigkeitsmessung am lateralen Annulus der Mitralklappe), LAVI (linksatrialer Volumenindex), LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser), LVMI (linksventrikulärer Masseindex), LVPWT (left ventricular posterior wall thickness, Dicke der linksventrikulären Hinterwand), LVRWT (left ventricular relative wall thickness, relative Wanddicke des linken Ventrikels), Septal e' (Gewebebeschwindigkeitsmessung am interventrikulären Septum), sPAP (systolic pulmonary artery pressure, systolischer pulmonalarterieller Druck) , TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion, systolische Exkursion des lateralen Trikuspidalklappenannulus), TR-Valocity (tricuspid regurgitation velocity, Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe), Durchschnittswerte und Standardabweichungen (SD) sind angegeben. In der Studiengruppe (n = 19) wurde eine Erhöhung des Drucks in der Lungenarterie während der Belastung über ≥ 25 mmHg festgestellt. In der Vergleichsgruppe (n = 6) werden keine Werte für die Diagnose einer HFpEF (Druck in der Lungenarterie ≥ 15 mmHg im Ruhezustand und ≥ 25 mmHg während der Belastung) nachgewiesen. Signifikanz wird mit einem Sternchen dargestellt.

Bei der Belastungsechokardiographie wies die Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere septale e'-Welle ($9,5 \pm 4,2$ vs. $10,9 \pm 0,9$; $p = 0,009$) und ein höheres septales E/e' auf ($12,3 \pm 7,1$ vs. $7,7 \pm 1,3$; $p = 0,009$). Der sPAP war in der Kontrollgruppe höher ($28,7 \pm 3,4$ vs. $24,5 \pm 9,3$ mmHg; $p = 0,028$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der lateralen e'-Welle ($10,4 \pm 3,3$ vs. $9,1 \pm 1,0$; $p = 0,817$) und der lateralen E/e'-Welle ($11,5 \pm 6,2$ vs. $8,7 \pm 0,8$; $p = 0,061$) zwischen den beiden Gruppen. Die Ruhemessungen des Rechtsherzkatheters, einschließlich der Messung des mittleren rechtsatrialen Drucks (mean right atrial pressure, mRAP) als Indikator für die Vorlast,

wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studien- und der Vergleichsgruppe auf (vgl. Tabelle 6).

	Studiengruppe
In Ruhe	
mRAP [mmHg]	5,9 ± 4,0
mPAP [mmHg]	16,6 ± 3,5
PAWP [mmHg]	8,8 ± 2,9
CO [l/min]	5,1 ± 0,8
SV [ml]	66,9 ± 14,2
PVR [WU]	1,5 ± 0,5
mPAP/CO [mmHg/L/min]	3,3 ± 0,9
PAWP/CO [mmHg/L/min]	1,8 ± 0,7
HR [/min]	78,1 ± 13,2
RRsys [mmHg]	138,4 ± 16,5
RRdia [mmHg]	83,0 ± 17,6
Beine	
mPAP [mmHg]	24,8 ± 5,5
PAWP [mmHg]	16,5 ± 7,0
CO [L/min]	6,0 ± 1,3
SV [ml]	80,0 ± 22,3
PVR [WU]	1,5 ± 0,6
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,3 ± 1,0
PAWP/CO [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,2
HR [/min]	78,0 ± 20,7
RRsys [mmHg]	133,1 ± 15,3
RRdia [mmHg]	79,7 ± 8,1
Flüssigkeit	
mPAP [mmHg]	24,4 ± 8,2
PAWP [mmHg]	18,1 ± 5,6
CO [L/min]	6,2 ± 1,6
SV [ml]	83,7 ± 23,1

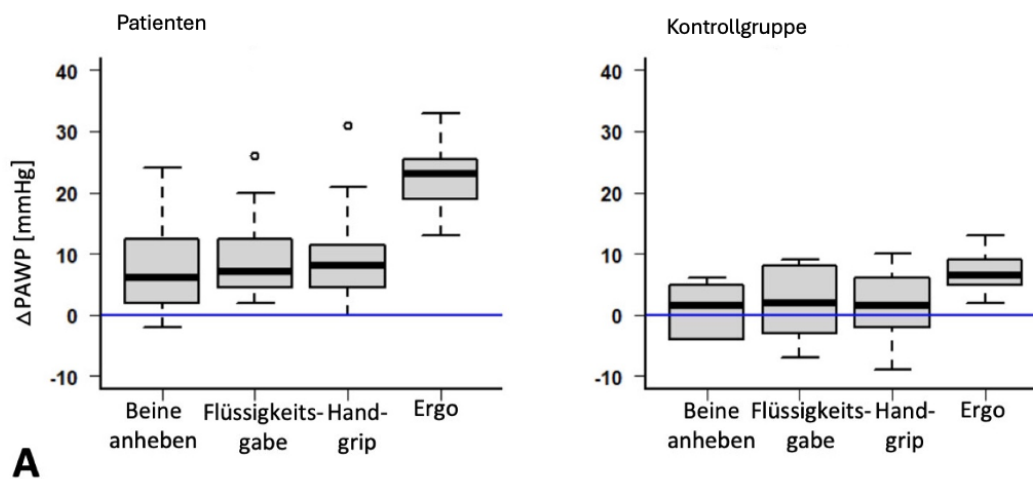
PVR [WU]	1,3 ± 0,5
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,2 ± 1,6
PAWP/CO [mmHg/L/min]	3,1 ± 1,1
HR [/min]	74,6 ± 11,7
RRsys [mmHg]	130,1 ± 13,5
RRdia [mmHg]	79,5 ± 7,1
Handgrip	
mPAP [mmHg]	28,1 ± 7,8
PAWP [mmHg]	18,4 ± 6,6
CO [L/min]	7,0 ± 2,0
SV [ml]	79,6 ± 29,3
PVR [WU]	1,4 ± 0,7
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,3 ± 1,6
PAWP/CO [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,3
HR [/min]	90,4 ± 10,8
RRsys [mmHg]	147,5 ± 18,1
RRdia [mmHg]	87,6 ± 9,8
Ergo	
mPAP [mmHg]	43,8 ± 6,9
PAWP [mmHg]	31,1 ± 3,9
CO [L/min]	8,4 ± 2,5
SV [ml]	68,5 ± 21,0
PVR [WU]	1,4 ± 0,7
mPAP/CO [mmHg/L/min]	5,6 ± 1,9
PAWP/CO [mmHg/L/min]	4,0 ± 1,5
HR [/min]	124,2 ± 11,8
RRsys [mmHg]	186,9 ± 32,3
RRdia [mmHg]	107,4 ± 36,6

Tabelle 6: Häodynamische Messungen im Ruhezustand und während der Belastung in der Studien-
gruppe.

Mittelwerte für Ruhe- und Belastungsparameter. Belastungsmodalitäten: Beine anheben: Untersuchung
nach dem passiven Anheben der Beine, Handgrip: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests,

Flüssigkeitsgabe: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Ergometer: Fahrradergometrie, CO (cardiac output, Herzzeitvolumen), HF: Herzfrequenz, mPAP (mean pulmonary artery pressure, mittlerer pulmonalarterieller Druck), mRAP: (mean right atrial pressure, mittlerer rechtsatrialer Druck), PAWP (pulmonary arterial wedge pressure, pulmonalarterieller Verschlussdruck). RR_{dia} (diastolischer Blutdruck), RR_{sys} (systolischer Blutdruck), SV (Schlagvolumen). Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) sind angegeben. Es werden die Unterschiede zwischen den Variablen in Ruhe und bei Spitzenbelastung dargestellt. Die Studiengruppe (n = 19) zeigte einen Anstieg des PAWP um ≥ 25 mmHg während der Belastung.

Es zeigte sich in allen Modalitäten ein Unterschied des PAWP, mPAP und der Verhältnisse von mPAP/CO und PAWP/CO zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle A2 im Anhang). Der stärkste Anstieg des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz konnte bei der Ergometrie beobachtet werden. Obwohl die Herzfrequenz bei der Ergometrie stärker anstieg als bei den anderen Belastungstests, war die Zunahme des Schlagvolumens in beiden Gruppen gering (vgl. Tabelle A2 im Anhang). Die Studien- und Vergleichsgruppen unterschieden sich in den absoluten Werten für PAWP, mPAP, PAWP/CO und mPAP/CO sowie in allen weiteren Ergebnisvariablen (vgl. Tabelle A3 im Anhang; Abb. 11 und 12).



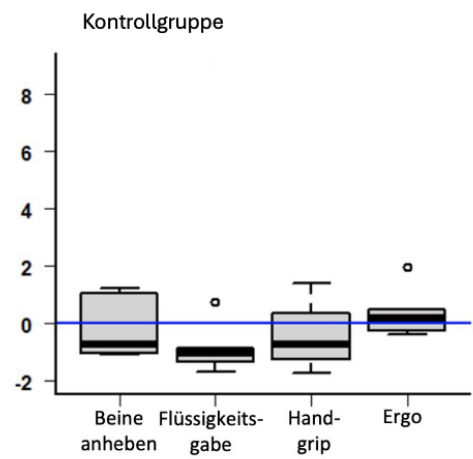
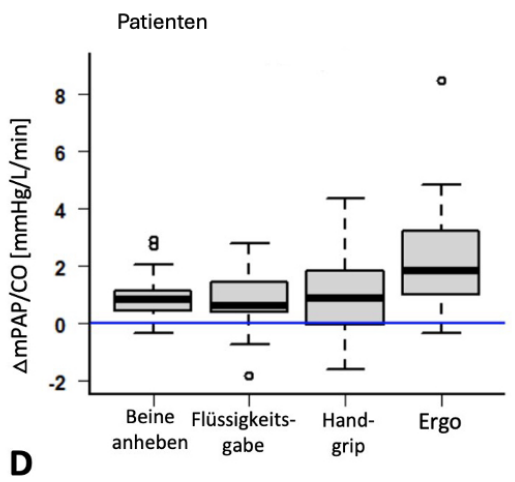
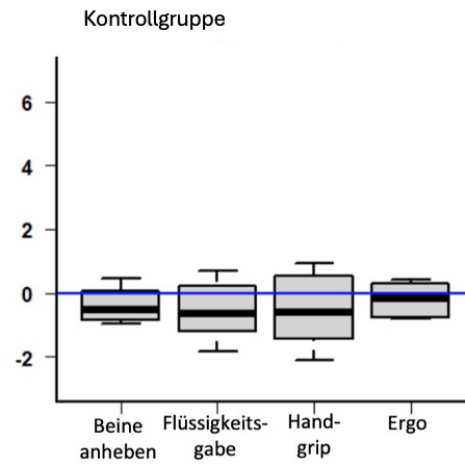
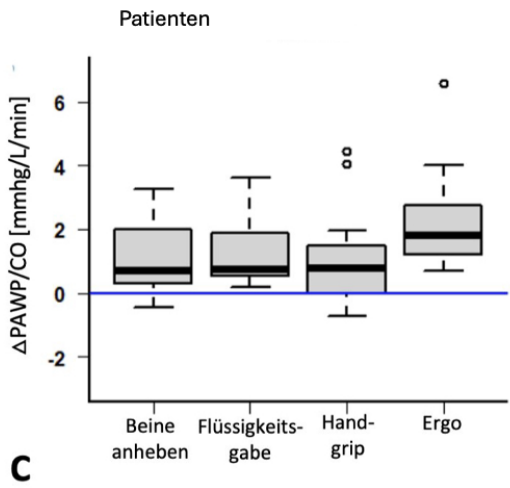
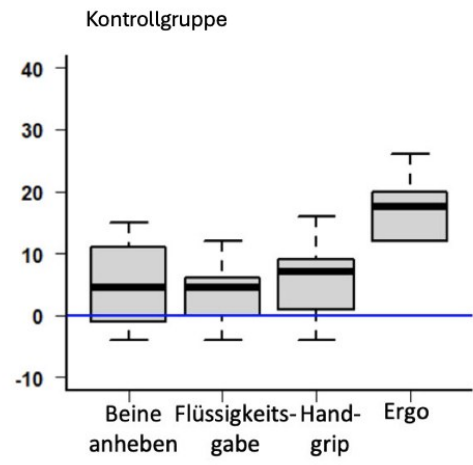
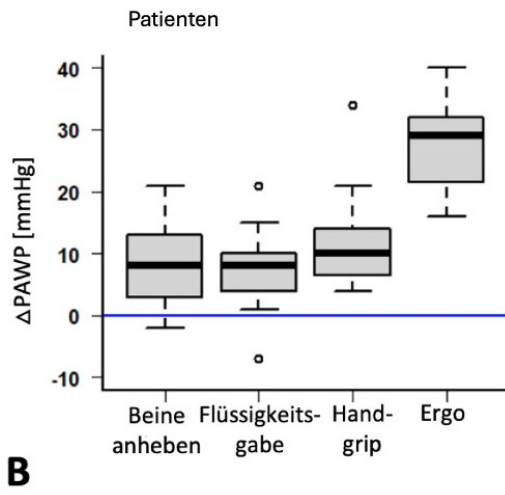


Abbildung 12: Darstellung der Unterschiede zwischen dem mittleren pulmonalarteriellen Druck ($\Delta mPAP$, mean pulmonary artery pressure) und dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck ($\Delta PAWP$, pulmonary arterial wedge pressure) in Ruhe und während der Spitzenbelastung in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.

A: $\Delta PAWP$ über die verschiedenen Belastungstests. B: $\Delta mPAP$ über die verschiedenen Belastungstests. C: $\Delta PAWP/CO$ über die verschiedenen Belastungstests. D: $\Delta mPAP/CO$ über die verschiedenen Belastungstests. Beine anheben: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, Handgrip: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Flüssigkeitsgabe: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Ergometer: Fahrradergometrie. Die Studiengruppe ($n = 19$) zeigte einen Anstieg des $PAWP \geq 25$ mmHg während der Belastung. Es wird eine Vergleichsgruppe ($n = 6$) angegeben, bei der keine diagnostischen $PAWP$ -Werte für eine HFpEF ($PAWP \geq 15$ mmHg im Ruhezustand und ≥ 25 mmHg während der Belastung) vorlagen. Signifikanz wird mit einem Sternchen dargestellt.

5 DISKUSSION

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Belastung auf dem Fahrradergometer im Vergleich zu den anderen drei Modalitäten den stärksten Anstieg des PAWP und Δ PAWP bewirkt. Das passive Anheben der Beine, die Flüssigkeitsgabe und der dynamische Handgrifftest führten zu einem reproduzierbaren Anstieg des PAWP, jedoch waren die Spitzenwerte des PAWP und Δ PAWP zu niedrig, um eine belastungsinduzierte HFpEF leitliniengerecht zu diagnostizieren. Der derzeit vorgegebene Cut-off-Wert für den PAWP während der Spitzenbelastung, der mit Mortalität assoziiert ist, scheint nur mittels Fahrradergometrie zuverlässig reproduzierbar zu sein (Dorfs et al., 2014). Dadurch kann gezeigt werden, dass für jede Belastungsmodalität individuelle Cut-off-Werte definiert werden sollten. Trotz der Tatsache, dass die Ergometrie PAWP-Werte von ≥ 25 mmHg ergab, wurden die Schwellenwerte der Belastungsechokardiografie in unserer Studienpopulation nicht überschritten (vgl. Tabelle A1a im Anhang). Dies zeigt die Relevanz der Rechtsherzkatheteruntersuchung als Goldstandard in der hämodynamischen kardiovaskulären Diagnostik.

Im Vergleich zu früheren Studien zeichnet sich die Kohorte in dieser Untersuchung durch ihre ungewöhnliche Zusammensetzung von HFpEF-Patientinnen und -Patienten aus (Rommel et al., 2018; van de Bovenkamp et al., 2022). Die Kohorte bestand hauptsächlich aus männlichen Patienten, von denen nur wenige kardiovaskuläre Begleiterkrankungen aufwiesen (vgl. Tabelle 1). Keiner der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hat zuvor eine Behandlung mit SGLT-2i oder ARNI erhalten. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass üblicherweise bei HFpEF-Patientinnen und Patienten ein HFA-PEFF-Score von ≥ 4 Punkten vorliegt, was zur Einleitung einer medikamentösen Therapie ohne weitere invasive Diagnostik führen kann. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen zu Studienbeginn noch keine HFpEF-Diagnose gestellt und folglich keine Therapie eingeleitet worden war.

5.1 PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels dynamischem Handgrip-Test

Der dynamische Handgrip-Test gehört nicht zu den Standardbelastungstests beim RHK zur Diagnostik einer HFpEF. In vorherigen Studien wurde der PAWP am Ende einer isometrischen Kontraktion gemessen. Hierzu wurde ein Handdynamometer ohne standardi-

sierten Widerstand verwendet (Penicka et al., 2010).

In einer kleinen Studie mit MRT Bildgebung zur Darstellung der Dehnung des Herzens bei Herzinsuffizienzpatientinnen und -Patienten wurden isometrische Kontraktionen über 3 Minuten mit 30 % der maximalen willentlichen Kontraktionskraft des dominanten Arms durchgeführt, während eine Studie mit invasiven Messungen zeigte, dass die Zunahme des CO während eines statischen, nicht quantifizierten Handgrip-Tests durch eine beeinträchtigte Compliance des rechten Ventrikels abgeschwächt war (Blum et al., 2020; Rommel et al., 2018).

Da der Alltag aus einem ständigen Wechsel zwischen konzentrischer und exzentrischer Muskularbeit besteht, haben wir ein neues Protokoll mit dynamischer Handgriffübung eingeführt. Hierfür wurde basierend auf der maximalen Kraft, die die untersuchten Patientinnen und Patienten bei einer einmaligen Kontraktion aufbringen konnten (1RPM), eine 80%ige Leistung festgelegt, die die Patientinnen und Patienten in der folgenden Untersuchung erbringen mussten (Kapitaniak and Grucza, 1995).

Wir sind uns bewusst, dass unser Protokoll willkürlich auf der Grundlage physiologischer Überlegungen ausgewählt wurde, schlagen jedoch eine Standardisierung dieses weit verbreiteten Belastungstests bei sorgfältig vordefinierten Arbeitsbelastungen vor. Bei gesunden Personen führt die periphere Vasodilatation während submaximaler Belastung zu einer Verringerung der Nachlast der linken Herzkammer, bei HFpEF-Patientinnen und -Patienten kann sie im Ruhezustand erhöht sein und sich während der Belastung möglicherweise nicht normalisieren (Guazzi et al., 2022; Rosch et al., 2022). Daher kann es eine zeitsparende und klinisch leicht durchzuführende Methode sein, okkulte und offensichtliche HFpEF-Patientinnen und -Patienten mit einem "Nachlast-Stress" durch Handgriffübungen schnell zu diagnostizieren.

Die Studie zeigt, dass der etablierte Schwellenwert von PAWP ≥ 25 mmHg nur zuverlässig bei der Belastung mittels Fahrradergometrie erreicht werden kann und nicht mittels Handgrifftest. Daher könnten niedrigere Cut-off-Werte für den Handgrifftest erforderlich sein. Die diagnostische Genauigkeit der Cut-off-Werte muss daher weiter erforscht werden.

5.2 PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels Volumenzugabe

Ein Anstieg des PAWP auf > 18 mmHg nach der schnellen Zufuhr von 500 ml Flüssigkeit hat sich in Studien als klinisch relevant für die Diagnose einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) erwiesen (D'Alto et al., 2021). Es ist jedoch zu beachten, dass die Reaktion auf die Flüssigkeitszufuhr stärker vom Alter der Patientinnen und Patienten beeinflusst wird als dies bei der Ergometrie der Fall ist (D'Alto et al., 2017; Fujimoto et al., 2013).

In einer Studie, die Patientinnen und Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie (PH) ($n = 124$), postkapillärer PH ($n = 22$) sowie solche ohne PH im Ruhezustand ($n = 66$) einschloss, wurden 8 % der Patientinnen und Patienten ohne PH und 6 % der Patientinnen und Patienten mit präkapillärer PH nach schneller Infusion von 7 ml/kg Kochsalzlösung in die Gruppe mit postkapillärer PH umklassifiziert. Anhand einer kombinierten Analyse von Patientinnen und Patienten mit präkapillärer PH und ohne PH im Ruhezustand ergab sich 18 mmHg als geeigneter Schwellenwert zur Diagnose einer okkulten HFpEF (D'Alto et al., 2017).

In unserer Studie infundierten wir ein vordefiniertes Volumen von 500 ml unabhängig vom Körpergewicht über einen Zeitraum von 5 Minuten. Es zeigte sich, dass ein niedrigerer Cut-off-Wert des PAWP zur Unterscheidung von Patientinnen und Patienten mit HFpEF von einer kleinen Gruppe gesunder Kontrollpersonen angegeben werden kann (vgl. Abb. 11C). Die Berücksichtigung des Körpergewichts oder der Körperoberfläche hätte möglicherweise unterschiedliche Ergebnisse erbracht (D'Alto et al., 2017). Darüber hinaus kann die Reaktion des PAWP während der 5-minütigen Infusion bei verschiedenen Personen variieren und überstieg in unserer Studie nicht den mit Mortalität assoziierten PAWP-Grenzwert (D'Alto et al., 2017; Fujimoto et al., 2013). Die in vorherigen Studien festgelegten Cut-off-Werte für die Flüssigkeitszufuhr konnten nicht bestätigt werden, was weitere Forschung in einer Kohorte mit mittlerem Risiko für eine HFpEF erforderlich macht (Dorfs et al., 2014).

5.3 PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels passiven Anhebens der Beine

Das passive Anheben der Beine kann als unkomplizierte Untersuchung erfolgreich in die Diagnose einer okkulten HFpEF integriert werden. Frühere Studien haben gezeigt, dass

ein Cut-off-Wert von ≥ 1 mmHg für den PAWP eine Spezifität von 100 % und eine Sensitivität von 52 % aufweist, während ein Cut-off-Wert von ≥ 11 mmHg für den PAWP eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 5 % zur Diagnose einer okkulten HFpEF, unabhängig von der Einnahme von Diuretika, ergeben hat (van de Bovenkamp et al., 2022). In unserer Studie ergaben sich niedrigere Cut-off-Werte (durchschnittlicher PAWP $16,5 \pm 7,0$ mmHg; vgl. Abb. 11B und 13, was wahrscheinlich auf die Untersuchung einer gesünderen Kohorte und eine kürzere Dauer des passiven Beinanehens zurückzuführen ist. Die Patientinnen und Patienten mit einer okkulten HFpEF in unserer Studie waren jünger, wiesen niedrigere NTproBNP-Werte auf und wurden eher der NYHA-Klasse II als Klasse III zugeordnet im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer manifesten HFpEF (van de Bovenkamp et al., 2022).

Da die Sensitivität und Spezifität der zuvor verwendeten Schwellenwerte in unserer Studie nicht reproduziert werden konnten, konnte der diagnostische Nutzen nicht bestätigt werden. Daher bleibt die Fahrradbelastung weiterhin der Goldstandard zur Erkennung einer okkulten HFpEF, und es sind weitere Studien erforderlich, um die externe Validität der Cut-off-Werte für das passive Beinanehben bei Patientinnen und Patienten mit einem mittleren Risiko gemäß dem HFA-PEFF-Score zu bewerten. Es wird empfohlen, die Erhöhung der Vorlast klarer zu definieren und gegebenenfalls eine Abstufung basierend auf dem durchschnittlichen rechtsatrialen Druck vorzunehmen.

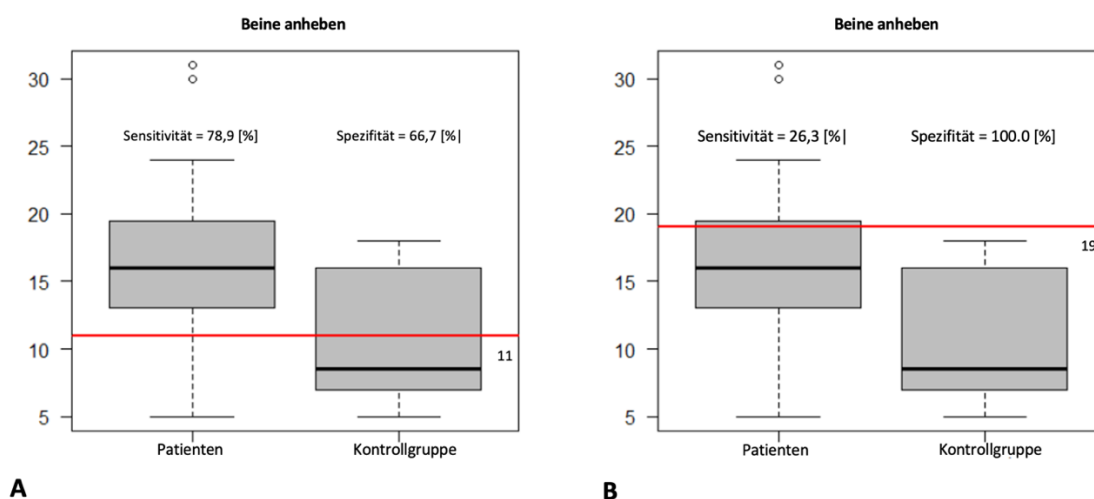


Abbildung 13: Darstellung der Unterschiede des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PAWP) während der Spitzenbelastung beim passiven Anheben der Beine in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.

Die Studiengruppe (Patientinnen und Patienten, $n = 19$) wurde durch einen Anstieg des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAWP, pulmonary arterial wedge pressure) über 25 mmHg in mindestens einer

Stressmodalität definiert. Die Kontrollgruppe zeigte in keiner Stressmodalität einen PAWP über 25 mmHg (n = 6). Die horizontale rote Linie zeigt zuvor vorgeschlagene Cut-off-Werte. (A): Ein Cut-off-Wert von 11 mmHg zeigt eine Sensitivität von 78,9 % (60,6 - 97,3 %) und eine Spezifität von 66,7 % (28,9 - 100,0 %) zur Unterscheidung zwischen den Gruppen, um eine HFpEF auszuschließen. (B): Ein Cut-off-Wert von 19 mmHg zeigt eine Spezifität von 100,0 % und eine Sensitivität von 26,3 % (6,5 - 46,1 %) zur Diagnose einer HFpEF.

5.4 PAWP-Anstieg durch die Belastung mittels Fahrradergometer

In unserer Studie wurden im Vergleich zu vorherigen Studien höhere Anstiege des PAWP gemessen (Dorfs et al., 2014). Dies kann auf die Belastung bis zur völligen, subjektiven Erschöpfung der Patientinnen und Patienten zurückgeführt werden, die mit der validierten BORG-Skala gemessen wurde (≥ 18 Punkte). Nur eine kürzlich durchgeführte Studie mit in aufrechter Sitzposition durchgeführter Fahrradergometrie ergab ähnliche Spitzen-PAWP-Werte (35 ± 9 mmHg) (Sarma et al., 2023). Durch unsere Studie kann der Nutzen des HFA-PEFF-Scores zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit okkulten HFpEF bestätigt werden. Unter den untersuchten Patientinnen und Patienten zeigte nur ein Patient während der Ergometrie einen Anstieg des PVR, was auf eine vorherrschende postkapilläre Komponente als Ursache für die pulmonale Hypertonie hinweist. Zusätzlich zum Anstieg des PVR kann auch das Ausbleiben eines Abfalls des PVR während anstrengender Belastung ein Frühsymptom für eine zugrunde liegende Pathologie sein (Maron et al., 2020; Wolsk et al., 2017).

Da wir individuelle Reaktionen des PAWP beobachtet haben, die vom Geschlecht und der auf das Körpergewicht abgestimmten Arbeitsbelastung abhängen, könnte die Berücksichtigung zusätzlicher hämodynamischer Parameter zur Diagnose einer durch Belastung ausgelösten HFpEF sinnvoll sein (Esfandiari et al., 2017). Diese Annahme wird durch einen aktuellen Befund gestützt, wonach die Verabreichung von Nitroglycerin akut den PAWP senkt, ohne einen Einfluss auf den Spitzen-Sauerstoffverbrauch oder das Schlagvolumen bei Spitzenbelastung zu haben (Sarma et al., 2023). Dies deutet darauf hin, dass nicht nur der Spitzen-PAWP während der Belastung berücksichtigt werden sollte.

Darüber hinaus könnte Δ PAWP als nützliche Ergänzung dienen, um eine HFpEF bei Patientinnen und Patienten mit normalem PAWP in Ruhe, aber überproportionalen Anstiegen während der Fahrradergometrie zu diagnostizieren. Die Berücksichtigung von

Δ PAWP könnte es ermöglichen, auch andere Belastungstests durchzuführen, bei denen der PAWP-Wert während der Belastung nicht über 25 mmHg steigt.

Für die Diagnose der belastungsbedingten, pulmonalen Hypertonie wurde, basierend auf Daten, die einen unabhängigen Effekt bezogen auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigen, ein Anstieg des mPAP/CO > 3 mmHg/l/min von Ruhe bis zum Belastungsmaximum festgelegt (Ho et al., 2020; Kovacs et al., 2016). Den aktuellen Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie zur Folge sollte zur Diagnostik einer postkapilläre Ursache der vorliegenden belastungsbedingten pulmonalen Hypertonie ein Anstieg des PAWP/CO > 2 mmHg/l/min genutzt werden (Humbert et al., 2022). Eine Studie mit 110 Patientinnen und Patienten, die unter belastungsbedingter Dyspnoe litten, jedoch im Ruhezustand eine normale Ejektionsfraktion und normale PAWP-Werte aufwiesen, unterstützt diese Empfehlung. In der Studie zeigte sich, dass ein Anstieg des PAWP/CO unter Belastung auf Werte > 2 mmHg/l/min vermehrt zur Diagnose einer Herzinsuffizienz führte (Eisman et al., 2018; Godinas et al., 2016; Humbert et al., 2022).

In unserer Studie kam es in den vier durchgeführten Modalitäten zu einem Anstieg sowohl des mPAP/CO als auch des PAWP/CO über die empfohlenen Schwellenwerte. Der größte Anstieg beider Quotienten konnte durch die Ergometerbelastung erreicht werden. Die Berücksichtigung des Anstiegs von mPAP/CO kann bei älteren Patientinnen und Patienten problematisch sein, da ihr Herz während der Belastung nicht in der Lage ist, das Herzzeitvolumen adäquat zu steigern, was zu einer Überdiagnose von belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie führen könnte (Kovacs et al., 2016). In unserer Vergleichsgruppe von Personen mit subjektiver Atemnot überstiegen mPAP/CO und PAWP/CO teilweise die festgelegten Schwellenwerte, obwohl der PAWP während der Fahrradergometrie < 25 mmHg lag (vgl. Abbildung 12). Dies könnte auf erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Lungendurchblutung, im Belastungsprotokoll, im Alter oder auf das Vorhandensein nicht bekannter, extrakardialer Erkrankung zurückzuführen sein (Naeije et al., 2018; Zeder et al., 2022). Größere Studien mit sorgfältiger Patientinnen- und Patientencharakterisierung vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung und einer standardisierten Durchführung des Belastungsrechtsherzkatheters sind erforderlich, um dieses Problem zu klären (Cornelis and Buys, 2016; Page et al., 1994). Zudem empfiehlt es sich, die Messwerte wiederholt zu erheben, um einen Verlauf über den Messzeitraum aufzeigen zu können.

Unsere Daten bestätigen, dass Modalitäten, die sich in Dauer, Intensität und beteiligter Muskelmasse unterscheiden, höchstwahrscheinlich nicht die gleiche hämodynamische Reaktion bei derselben Person auslösen werden. Die Anwendung von Belastungstests in der klinischen Routine erfordert eine Abwägung zwischen leicht durchführbaren und zeitsparenden Tests (Handgriff-Test, Beine anheben und Flüssigkeitszufuhr) gegenüber dem physiologischsten und "realistischsten" Fahrradergometrie-Test.

5.5 Der Einfluss der Reihenfolge der Belastungstests auf den PAWP

Durch die Anwendung von generalisierten schätzenden Gleichungen konnte in unserer Untersuchung gezeigt werden, dass die Reihenfolge der durchgeführten Belastungstests einen Einfluss auf den PAWP hatte. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Effekte auf andere gemessene Variablen (vgl. Tabelle 5). Dieser Befund, obwohl vorläufig und nur hypothesengenerierend, lässt darauf schließen, dass Belastungstests mit einer erheblichen anaeroben Energieaufnahme womöglich einen längeren Erholungszeitraum erfordern. Es könnte sein, dass die kumulative Wirkung des Anstiegs des PAWP als Reaktion auf wiederholte Belastungen und diastolische Stressreize das pathophysiologische und hämodynamische Substrat für die reduzierte körperliche Belastbarkeit und die belastungsinduzierte Atemnot bei Patientinnen und Patienten mit okkulten HFpEF darstellt. Im Gegensatz dazu wurde gezeigt, dass niedrig dosierte Belastung (20 Watt für 5 Minuten) einen Priming-Effekt auf die Füllungsdrücke hat, indem sie den systemischen Gefäßwiderstand reduziert (Obokata et al., 2021). Dies legt nahe, dass die angemessene Dosierung der Belastung ein Schlüssel zur Verbesserung der hämodynamischen Werte und der körperlichen Belastbarkeit bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF sein könnte.

Obwohl Cut-off-Werte zur Identifizierung einer okkulten HFpEF für Flüssigkeitsbelastung und passives Anheben der Beine definiert wurden, fehlen solche Richtwerte für den Handgriff-Test (D'Alto et al., 2017; van de Bovenkamp et al., 2022). Unsere hypothesengenerierende Vergleichsanalyse zwischen der Studienpopulation und einer scheinbar gesunden Vergleichsgruppe erlaubt es uns nicht, spezifische Cut-off-Werte zur Aufdeckung einer okkulten HFpEF zu definieren. Dennoch könnte die Berücksichtigung verschiedener Belastungstests und die Kombination mehrerer Modalitäten eine sinnvolle Strategie sein, um potenzielle Übertragungseffekte zu berücksichtigen und die Identifikation von

Patientinnen und Patienten mit okkulten HFpEF zu verbessern. Weitere Forschung ist erforderlich, um spezifische Cut-off-Werte für den Handgriff-Test und andere Belastungstests zu etablieren.

5.6 PAWP und diastolische echokardiographische Variablen

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine signifikante Korrelation zwischen den diastolischen echokardiografischen Variablen und dem als Goldstandard geltenden PAWP nachgewiesen werden. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise auf die strikten Einschlusskriterien, die begrenzte Stichprobengröße sowie die Bildqualität der Echokardiographie, die Intensität der Belastung und die Lagerung während des Belastungstests (liegende vs. halb liegende Lagerung) zurückführen (Pieske et al., 2019). Im Gegensatz dazu ergaben umfangreichere Studien konsistente Zusammenhänge für Parameter wie E/e' oder die Dehnung des linken Vorhofs (Backhaus et al., 2021; Obokata et al., 2017; Reddy et al., 2018). In Anbetracht dieser Ergebnisse erscheint die Anwendung unseres Einschlussprotokolls in einer umfangreicheren Kohorte angebracht.

5.7 Zukünftige Untersuchungs- und Therapieansätze basierend auf dem Verständnis der Hämodynamik

Künftige Untersuchungsmethoden sollten auf einer verbesserten Charakterisierung der Hämodynamik während körperlicher Belastung beruhen. Unsere Studie hat gezeigt, dass nur die Fahrradergometrie in der Lage ist, den festgelegten Schwellenwert von 25 mmHg für den PAWP zu überschreiten. Im Falle einer unklaren Diagnostik einer okkulten HFpEF könnten leicht durchführbare Tests wie der Handgriff-Test oder die Flüssigkeitsbelastung in die alltägliche klinische Praxis integriert werden. Hierbei sollte nicht nur der Spitzen-PAWP bewertet werden, sondern auch der Δ PAWP, eine Hypothese, die in zukünftigen umfangreicheren Studien validiert werden sollte. Die gleichzeitige arterielle Katheterisierung könnte dazu dienen, eine unangemessene Zunahme der Nachlast zu identifizieren, die auf eine gestörte ventrikulo-arterielle Kopplung hindeutet. Diese Patientinnen und Patienten könnten von einer intensiveren Senkung der Nachlast profitieren.

5.8 Limitationen

Unsere Studie weist einige Limitationen auf. Insbesondere fällt auf, dass die Stichprobe im Hinblick auf Patientinnen und Patienten mit HFpEF ungewöhnlich ist, da sie vorwiegend aus männlichen Probanden besteht, bei denen ein vergleichsweise niedriger Prozentsatz an kardiovaskulären Begleiterkrankungen festzustellen ist.

In dieser Studie wurde der etablierte PAWP-Cut-off-Wert von ≥ 25 mmHg verwendet, der als validiert für eine Ergometrie in Rückenlage gilt. Allerdings befanden sich die Probanden in unserer Studie in einer halbsitzenden Position, was notwendig war, um die Stressechokardiographie durchzuführen. Obwohl eine sorgfältige Neubewertung des (midthorakalen) Nullniveaus vor dem Belastungstest erfolgte, ist zu beachten, dass unsere Ergebnisse nicht uneingeschränkt mit jenen vergleichbar sind, die in einer liegenden oder aufrechten Position erzielt wurden. Die Überwachung des Blutdrucks erfolgte ausschließlich durch nichtinvasive Messmethoden. Eine invasive Messung hätte möglicherweise zu präziseren Werten geführt.

Die Bestimmung der geeigneten Position des Katheters zur Messung des PAWP während der Spitzenbelastung stellt eine komplexe Aufgabe dar. Eine ungenaue Katheterplatzierung kann zu fehlerhaften Messungen führen, die wiederum die exakte Bestimmung des Spitzen-PAWP verhindern und zu einer inkorrekten Klassifikation führen können.

Des Weiteren war die Bildqualität der Stressechokardiographie nicht bei allen Patientinnen und Patienten optimal. Dies kann zu einem potenziellen Untersucher-Bias führen, bei dem die Erfassung und Beurteilung der gesammelten Daten von der Person, die die Untersuchung durchführt, abhängt. Eine zusätzliche Einschränkung besteht darin, dass die Stressechokardiographie ausschließlich während der Belastung auf dem Fahrradergometer durchgeführt wurde. Dadurch ist ein direkter Vergleich mit den anderen Modalitäten nicht möglich.

Für die neu etablierte Methode des dynamischen Handgriff-Tests war aufgrund der begrenzten Studiengröße die Festlegung von Cut-off-Werten nicht möglich. Um solche Schwellenwerte festzulegen, sind prospektive Studien mit einer ausreichenden Stichprobengröße erforderlich. Zudem wurde der Handgriff-Test ausschließlich mit dem linken Unterarm durchgeführt, da die Katheteruntersuchung über einen rechtsseitigen Brachialzugang erfolgte. Diese Vorgehensweise berücksichtigt nicht die potenziell unterschiedlichen Stärken von links- und rechtshändigen Patientinnen und Patienten. Die Verwendung

eines Zugangs über die Vena jugularis interna und die Durchführung standardisierter Handgriffübungen mit dem dominanten Arm könnten dazu beitragen, diese Limitation zu überwinden.

Da die Patientenrekrutierung für diese Studie begann, bevor die aktuellen Richtlinien zur pulmonalen Hypertonie veröffentlicht wurden, wurden die neuen Grenzwerte des mPAP > 20 mmHg und PVR > 2 WU, bezogen auf eine präkapilläre Ursache der pulmonalen Hypertonie, von uns nicht berücksichtigt (Humbert et al., 2022).

In dieser Studie wurde keine Verblindung des Untersuchers implementiert. Die Durchführung einer derartigen Maßnahme hätte dazu beitragen können, eine potenzielle untersucherbedingte Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren.

Der Belastungs-Rechtsherzkatheter in dieser Studie wurde ausschließlich vom Erstautor und einem unveränderten Team von medizinischem Fachpersonal in unserer Einrichtung durchgeführt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse von Belastungstests in hohem Maße von der lokalen Expertise abhängig sein können. In Abwesenheit einer relevanten Klappenerkrankung auf der rechten Herzseite und eines Shunts erfolgte die Bestimmung des Herzzeitvolumens ausschließlich mittels der Thermodilution. Diese Methode kann vor allem bei physischer Anstrengung, insbesondere während einer Fahrradergometrie, gewisse Beschränkungen aufweisen. Die präzise Bestimmung von mPAP/CO und PAWP/CO gestaltet sich anspruchsvoll und erfordert möglicherweise die Messung des Herzzeitvolumens mittels der direkten Fick-Methode.

Das Studienprotokoll wurde nachträglich, nachdem es bei ClinicalTrials.gov registriert worden war, modifiziert. Die Einschlusskriterien wurden angepasst, um mögliche Verzerrungen zu minimieren und sicherzustellen, dass keine koronare Herzerkrankung vorliegt oder dass stabile Bedingungen durch bildgebende Verfahren wie die Koronarangiographie oder ischämische Belastungstests nachgewiesen werden konnten. Aufgrund logistischer Herausforderungen, die sich während der anhaltenden COVID-19-Pandemie ergaben, war es uns nicht möglich, eine gleichzeitige kardiopulmonale Leistungsdiagnostik durchzuführen, um den Spitzen-Sauerstoffverbrauch direkt zur Berechnung des Herzzeitvolumens zu ermitteln. Es kann nicht garantiert werden, dass alle für das Studienprotokoll relevanten Vorerkrankungen durch die Voruntersuchungen vollständig identifiziert wurden.

Unsere Untersuchung weist eine unzureichende statistische Teststärke auf. Dieses Defizit resultiert aus einer hohen Drop-out-Rate der Studienteilnehmer und einer äußerst aufwendigen Rekrutierung. Infolgedessen sahen wir uns vor die Herausforderung gestellt, das Erreichen einer hinreichenden statistischen Teststärke gegen ethische Aspekte abzuwägen. Insbesondere stand die Frage im Raum, ob sämtliche Stress-Test-Modalitäten fortgeführt werden sollten, trotz potenzieller Komplikationen, die durch die Verlängerung der Testdauer verursacht werden könnten. Dieser Abwägungsprozess wurde insbesondere durch die offensichtlichen Unterschiede in den Messungen des PAWP, welcher als primärer Endpunkt fungierte, beeinflusst. Letztlich haben wir die Entscheidung getroffen, die Studie vorzeitig abubrechen und sie in den Status einer Pilotstudie zu überführen.

Die Exklusion von Patientinnen und Patienten mit Klappenerkrankungen von mehr als mäßiger Ausprägung hat dazu geführt, dass eine bedeutende Kohorte von Patientinnen und Patienten mit einer (manifesten) HFpEF nicht in die Studie eingeschlossen wurde. Dies könnte potenziell Einfluss auf die externe Validität der Untersuchung nehmen. Diese Einschränkung spiegelt sich möglicherweise auch in dem vergleichsweise niedrigen Anteil von Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern als relevanter Begleiterkrankung bei HFpEF wieder.

Uns stand lediglich eine kleine Vergleichsgruppe zur Verfügung. Infolgedessen kann die Validität von Cut-off-Werten nicht sichergestellt werden und die erzielten Ergebnisse dienen lediglich der Hypothesengenerierung.

Es ist anzunehmen, dass ein kumulativer Carry-Over-Effekt, abhängig von der Abfolge der Modalitäten, manifest wird, selbst unter Berücksichtigung einer Ruheperiode von 10 Minuten zwischen den Testdurchführungen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Eine okkulte Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) kann durch Belastungstests diagnostiziert werden, indem diese eine eingeschränkte linksventrikuläre Compliance aufdecken. Dies gilt selbst dann, wenn diastolische echokardiografische Parameter und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAWP) bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC) in Ruhe im Normalbereich liegen. In dieser Studie wurde die diagnostische Effektivität von vier verschiedenen diastolischen Belastungstests (passives Anheben der Beine, Flüssigkeitsgabe, dynamischer Handgriff und Fahrradergometrie) zur Identifizierung einer HFpEF bei Patientinnen und Patienten mit unklarer Diagnose systematisch untersucht. Ziel war es zu klären, ob die verschiedenen Modalitäten vergleichbare Anstiege des PAWP induzieren können. Der PAWP-Anstieg auf ≥ 25 mmHg gilt dabei als etabliertes diagnostisches Kriterium für eine HFpEF während der Fahrradergometrie.

Die Untersuchung wurde an einer Patientenkohorte mit einem intermediären Risikoscore für eine HFpEF durchgeführt, wobei die Patientinnen und Patienten nacheinander alle vier Belastungstests absolvierten. Primärer Endpunkt der Studie war der Unterschied (Δ) zwischen dem Ruhe-PAWP und dem Belastungs-PAWP in den jeweiligen Modalitäten. Sekundäre Endpunkte umfassten Unterschiede (Δ) im mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP), im Herzzeitvolumen (CO) sowie die Verhältnisse von mPAP und PAWP zu CO.

Die Ergebnisse zeigten, dass alle vier Modalitäten zu einem signifikanten Anstieg des PAWP führten. Ein PAWP ≥ 25 mmHg konnte ausschließlich während der Fahrradergometrie zuverlässig erreicht werden ($31,1 \pm 3,9$ mmHg), während bei den anderen Modalitäten nur ein kleiner Anteil der Patientinnen und Patienten diesen Schwellenwert erreichte: Beim dynamischen Handgriff-Test lag der PAWP bei $18,4 \pm 6,6$ mmHg, bei der Flüssigkeitsgabe bei $18,1 \pm 5,6$ mmHg und beim passiven Anheben der Beine bei $16,5 \pm 7,0$ mmHg. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Fahrradergometrie im Vergleich zu den anderen diastolischen Belastungstests die stärkste hämodynamische Reaktion hervorruft und daher als bevorzugte Methode zur Detektion eines PAWP ≥ 25 mmHg bei der HFpEF-Diagnostik angesehen werden sollte. Dies ist besonders relevant, wenn andere Stresstests keine eindeutigen Ergebnisse liefern.

7 ABSTRACT

Occult heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) can be diagnosed by exercise testing by revealing impaired left ventricular compliance. This is true even if diastolic echocardiographic parameters and pulmonary artery occlusion pressure (PAWP) are within the normal range during right heart catheterization (RHC) at rest. In this study, the diagnostic efficacy of four different diastolic exercise test modalities (passive leg raising, fluid administration, dynamic handgrip and bicycle ergometry) to identify HFpEF in patients with an unclear diagnosis was systematically investigated.

The aim was to clarify whether the different modalities can induce comparable increases in PAWP. The PAWP increase to ≥ 25 mmHg is considered an established diagnostic criterion for HFpEF during cycle ergometry.

The study was conducted in a cohort of 19 patients with an intermediate risk score for HFpEF. Every patient completed all four exercise tests consecutively in randomized order. The primary outcome was the difference (Δ) between resting PAWP and exercise PAWP in each modality. Secondary outcomes were differences (Δ) in mean pulmonary arterial pressure (mPAP), cardiac output (CO) and the ratios of mPAP and PAWP to CO.

The results showed that all four modalities led to a significant increase in PAWP. A PAWP ≥ 25 mmHg was reliably achieved exclusively during bicycle ergometry ($31,1 \pm 3,9$ mmHg), while only a small proportion of patients reached this threshold during the other modalities: during the dynamic handgrip test, PAWP was $18,4 \pm 6,6$ mmHg, during fluid administration $18,1 \pm 5,6$ mmHg and during passive leg raising $16,5 \pm 7,0$ mmHg.

These results suggest that bicycle ergometry elicits the strongest hemodynamic response compared to the other diastolic exercise tests and should therefore be considered the preferred method for detecting a PAWP ≥ 25 mmHg in HFpEF diagnostics. This is particularly relevant when other stress tests do not provide clear results.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Backhaus, S.J., Lange, T., George, E.F., Hellenkamp, K., Gertz, R.J., Billing, M., Wachter, R., Steinmetz, M., Kutty, S., Raaz, U., Lotz, J., Friede, T., Uecker, M., Hasenfuß, G., Seidler, T., Schuster, A. (2021). Exercise Stress Real-Time Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The HFpEF-Stress Trial. *Circulation* 143, 1484-1498.
2. Blum, M., Hashemi, D., Motzkus, L.A., Neye, M., Dordevic, A., Zieschang, V., Zamani, S.M., Lapinskas, T., Runte, K., Kelm, M., Hühne, T., Tahirovic, E., Edelmann, F., Pieske, B., Düngen, H-D., Kelle, S. (2020). Variability of Myocardial Strain During Isometric Exercise in Subjects With and Without Heart Failure. *Front Cardiovasc Med* 7, 111.
3. Borlaug, B.A., Kane, G.C., Melenovsky, V., and Olson, T.P. (2016). Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 37, 3293-3302.
4. Bozkurt, B., Coats, A.J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S.D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M., Felker, G.M., Filippatos, G., Fonarow, G., Fiuzat, M., Gomez-Mesa, J-E., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., Jankowska, E.A., Khazanie, P., Kinugawa, K., Lam, C.S.P., Matsue, Y., Metra, M., Ohtani, T., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Sakata, Y., Seferović, P., Starling, R.C., Teerlinks, J.R., Vardeny, O., Yamamoto, K., Yancy, C., Zhang, J., Zieroth, S. (2021). Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*.
5. Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Academic press).

6. Cornelis, N., and Buys, R. (2016). The effects of exercise modality on maximal and submaximal exercise parameters obtained by graded maximal exercise testing. *Int J Cardiol* 222, 538-547.
7. D'Alto, M., Badesch, D., Bossone, E., Borlaug, B.A., Brittain, E., Humbert, M., and Naeije, R. (2021). A Fluid Challenge Test for the Diagnosis of Occult Heart Failure. *Chest* 159, 791-797.
8. D'Alto, M., Romeo, E., Argiento, P., Motoji, Y., Correra, A., Di Marco, G.M., Iacono, A.M., Barracano, R., D'Andrea, A., Rea, G., Sarubbi, B., Russo, MG., Naeije, R. (2017). Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Chest* 151, 119-126.
9. de Koning, H.J., van der Aalst, C.M., de Jong, P.A., Scholten, E.T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M.A., Lammers, J.J., Weenink, C., Yousaf-Khan, U., Horeweg, N., van 't Westeinde, S., Prokop, M., Mali, W.P., Hoesein, F.A.A.M., Ooijen, P.M.A., Aerts, J.G.J.V., den Bakker, M.A., Thunnissen, E., Verschakelen, J., Vliegenthart, R., Walter, J., Haaf, K., Groen, H.J.M., Oudkerk, M. (2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 382, 503-513.
10. Dorfs, S., Zeh, W., Hochholzer, W., Jander, N., Kienzle, R.P., Pieske, B., and Neumann, F.J. (2014). Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 35, 3103-3112.
11. Eisman, A.S., Shah, R.V., Dhakal, B.P., Pappagianopoulos, P.P., Wooster, L., Bailey, C., Cunningham, T.F., Hardin, K.M., Baggish, A.L., Ho, J.E., Malhotra, R., Lewis, D.G. (2018). Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail* 11, e004750.

12. Esfandiari, S., Wright, S.P., Goodman, J.M., Sasson, Z., and Mak, S. (2017). Pulmonary Artery Wedge Pressure Relative to Exercise Work Rate in Older Men and Women. *Med Sci Sports Exerc* 49, 1297-1304.

13. Fujimoto, N., Borlaug, B.A., Lewis, G.D., Hastings, J.L., Shafer, K.M., Bhella, P.S., Carrick-Ranson, G., and Levine, B.D. (2013). Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 127, 55-62.

14. Godinas, L., Lau, E.M., Chemla, D., Lador, F., Savale, L., Montani, D., Jaïs, X., Sitbon, O., Simonneau, G., Humbert, M., Hervé, P. (2016). Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 48, 254-257.

15. Guazzi, M., Wilhelm, M., Halle, M., Van Craenenbroeck, E., Kemps, H., de Boer, R.A., Coats, A.J.S., Lund, L., Mancini, D., Borlaug, B., Filippatos, G., Pieske, B. (2022). Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy - A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 24, 1327-1345.

16. Hanft, L.M., Korte, F.S., and McDonald, K.S. (2008). Cardiac function and modulation of sarcomeric function by length. *Cardiovasc Res* 77, 627-636.

17. Ho, J.E., Zern, E.K., Lau, E.S., Wooster, L., Bailey, C.S., Cunningham, T., Eisman, A.S., Hardin, K.M., Farrell, R., Sbarbaro, J.A., Schoenike, M.W., Houstis, N.E., Baggish, A. L., Shah, R.V., Naylor, M., Malhotra, R., Lewis, G.D. (2020). Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *J Am Coll Cardiol* 75, 17-26.

18. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A.J.S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D.S., Ghofrani, H.A.,

Giannakoulas, G., Kiely, D.G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K.M., Pepke-Zaba, J., Vachiery, J.L., Rådegran, G., Simonneau, G., Sitbon, O., Tonia, T., Toshner, M., Vachiery, J.L., Noordegraaf, A.V., Delcorix, M., Rosenkranz, S., ESC/ERS Scientific Document Group. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 43, 3618-3731.

19. Kapitaniak, B., and Grucza, R. (1995). Cardiac responses to maximal anisotonic isometric contractions during handgrip and leg extension. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 71, 369-372.

20. Kelder, J.C., Cramer, M.J., van Wijngaarden, J., van Tooren, R., Mosterd, A., Moons, K.G., Lammers, J.W., Cowie, M.R., Grobbee, D.E., and Hoes, A.W. (2011). The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 124, 2865-2873.

21. Kirkpatrick, J.N., Vannan, M.A., Narula, J., and Lang, R.M. (2007). Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 50, 381-396.

22. Kobirumaki-Shimozawa, F., Inoue, T., Shintani, S.A., Oyama, K., Terui, T., Minamisawa, S., Ishiwata, S., and Fukuda, N. (2014). Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci* 64, 221-232.

23. Kosaraju, A., Goyal, A., Grigorova, Y., and Makaryus, A.N. (2023). Left Ventricular Ejection Fraction. In *StatPearls (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.).

24. Kovacs, G., Avian, A., Olschewski, A., and Olschewski, H. (2013). Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 42, 1586-1594.

25. Kovacs, G., Avian, A., and Olschewski, H. (2016). Proposed new definition of exercise pulmonary hypertension decreases false-positive cases. *Eur Respir J* 47, 1270-1273.
26. Maggioni, A.P., Dahlström, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Crespo Leiro, M., Drozdz, J., Fruhwald, F., Gullestad, L., Logeart, D., Fabbri, G., *Urso, M.C., Metra, M., Parissis, J., Persson, H., Ponikowski, P., Rauchhaus, M., Voors, A.a., Nielsen, O.W., Zannad, F., Tavazzi, L.* (2013). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 15, 808-817.
27. Maron, B.A., Kovacs, G., Vaidya, A., Bhatt, D.L., Nishimura, R.A., Mak, S., Guazzi, M., and Tedford, R.J. (2020). Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 76, 2671-2681.
28. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Piepoli, M.F., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Skibelund, A.K., ESC Scientific Document Group . (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42, 3599-3726.
29. Moriarty, T.F. (1980). The law of Laplace. Its limitations as a relation for diastolic pressure, volume, or wall stress of the left ventricle. *Circ Res* 46, 321-331.
30. Naeije, R., Saggar, R., Badesch, D., Rajagopalan, S., Gargani, L., Rischard, F., Ferrara, F., Marra, A.M., M, D.A., Bull, T.M., Saggar, R., Grünig, E., Bossone, E. (2018). Exercise-Induced Pulmonary Hypertension: Translating Pathophysiological Concepts Into Clinical Practice. *Chest* 154, 10-15.

31. Nagueh, S.F., Smiseth, O.A., Appleton, C.P., Byrd, B.F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F.A., Gillebert, T.C., Klein, A.L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J.K., Popescu, B.A., Waggoner, A.D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 1321-1360.
32. Obokata, M., Kane, G.C., Reddy, Y.N., Olson, T.P., Melenovsky, V., and Borlaug, B.A. (2017). Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation* 135, 825-838.
33. Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Koepf, K.E., Stewart, G.M., Olson, T.P., Melenovsky, V., Burkhoff, D., and Borlaug, B.A. (2021). Salutary Acute Effects of Exercise on Central Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail* 27, 1313-1320.
34. Page, E., Cohen-Solal, A., Jondeau, G., Douard, H., Roul, G., Kantelip, J.P., and Bussière, J.L. (1994). Comparison of treadmill and bicycle exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 106, 1002-1006.
35. Penicka, M., Bartunek, J., Trakalova, H., Hrabakova, H., Maruskova, M., Karasek, J., and Kocka, V. (2010). Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol* 55, 1701-1710.
36. Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R.A., Fraser, A.G., Anker, S.D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C.S.P., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D.A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S.D., Vasan, R.S., Rutten, F.H., Voors, A.A., Ruschitzka, F., Paulus, W.J., Seferovic, P., Filippatos, G. (2019). How

to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 40, 3297-3317.

37. Pollock, J.D., and Makaryus, A.N. (2023). Physiology, Cardiac Cycle. In StatPearls (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.).

38. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G., Coats, A.J., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 18, 891-975.

39. Reddy, Y.N.V., Carter, R.E., Obokata, M., Redfield, M.M., and Borlaug, B.A. (2018). A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 138, 861-870.

40. Rommel, K.P., von Roeder, M., Oberueck, C., Latuscynski, K., Besler, C., Blazek, S., Stiermaier, T., Fengler, K., Adams, V., Sandri, M., Linke, A., Schuler, G., Thiele, H., Lurz, P. (2018). Load-Independent Systolic and Diastolic Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Assessed by Resting and Handgrip Exercise Pressure-Volume Loops. *Circ Heart Fail* 11, e004121.

41. Rosch, S., Kresoja, K.P., Besler, C., Fengler, K., Schöber, A.R., von Roeder, M., Lücke, C., Gutberlet, M., Klingel, K., Thiele, H., Rommel, K-P., Lurz, P. (2022).

Characteristics of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation* *146*, 506-518.

42. Sarma, S., MacNamara, J.P., Balmain, B.N., Hearon, C.M., Jr., Wakeham, D.J., Tomlinson, A.R., Hynan, L.S., Babb, T.G., and Levine, B.D. (2023). Challenging the Hemodynamic Hypothesis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is Exercise Capacity Limited by Elevated Pulmonary Capillary Wedge Pressure? *Circulation* *147*, 378-387.

43. Shah, K.S., Xu, H., Matsouaka, R.A., Bhatt, D.L., Heidenreich, P.A., Hernandez, A.F., Devore, A.D., Yancy, C.W., and Fonarow, G.C. (2017). Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* *70*, 2476-2486.

44. Sicari, R., and Cortigiani, L. (2017). The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* *15*, 7.

45. Thygesen, K., Mair, J., Mueller, C., Huber, K., Weber, M., Plebani, M., Hasin, Y., Biasucci, L.M., Giannitsis, E., Lindahl, B., Koenig, W., Tubaro, M., Collinson, P., Katus, H., Galvabi, M., Venge, P., Alpert, J.S., Hamm, C., Jaffe, A.S. (2012). Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* *33*, 2001-2006.

46. van de Bovenkamp, A.A., Wijkstra, N., Oosterveer, F.P.T., Vonk Noordegraaf, A., Bogaard, H.J., van Rossum, A.C., de Man, F.S., Borlaug, B.A., and Handoko, M.L. (2022). The Value of Passive Leg Raise During Right Heart Catheterization in Diagnosing Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* *15*, e008935.

47. Vibert, P., Craig, R., and Lehman, W. (1997). Steric-model for activation of muscle thin filaments. *J Mol Biol* 266, 8-14.

48. Viray, M.C., Bonno, E.L., Gabrielle, N.D., Maron, B.A., Atkins, J., Amoroso, N.S., Fernandes, V.L.C., Maran, A., Nielsen, C.D., Powers, E.R., Steinberg, D.H., Todoran, T.M., Di Salvo, T.g., Jackson, G.R., Houston, B.A., Tedford, R.J. (2020). Role of Pulmonary Artery Wedge Pressure Saturation During Right Heart Catheterization: A Prospective Study. *Circ Heart Fail* 13, e007981.

49. Wolsk, E., Bakkestrøm, R., Thomsen, J.H., Balling, L., Andersen, M.J., Dahl, J.S., Hassager, C., Møller, J.E., and Gustafsson, F. (2017). The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail* 5, 337-346.

50. Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Jr., Drazner, M.H., Fonarow, G.C., Geraci, S.A., Horwich, T., Januzzi, J.L., Johnson, M.R., Kasper, E.K., Levy, W.C., Masoudi, F.A., McBride, P.E., McMurray, J.J.V., Mitchell, J.E., Peterson, P.N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L.W., Tang, W.H.W., Tsai, E.J., Wilkoff, B.L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 62, e147-239.

51. Zeder, K., Banfi, C., Steinrissler-Allex, G., Maron, B.A., Humbert, M., Lewis, G.D., Berghold, A., Olschewski, H., and Kovacs, G. (2022). Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J* 60.

52. Zile, M.R., Baicu, C.F., and Gaasch, W.H. (2004). Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 350, 1953-1959

9 TABELLARISCHER ANHANG

	Mittelwert ± SD	Minimum	Q25	Median	Q75	Maximum
Alter [Jahre]	62,6 ± 5,6	55,0	58,0	62,0	66,0	73,0
BMI [kg/m ²]	28,0 ± 5,8	16,3	23,4	27,6	30,2	40,0
KCCQ-12	62,7 ± 18,4	24,5	47,4	67,7	79,2	91,6
NTproBNP [pg/ml]	195,0 ± 187,7	35,0	39,0	171,0	225,0	663,0
EF [%]	60,4 ± 5,1	51,0	56,0	61,0	63,0	69,0
TAPSE [mm]	24,5 ± 6,1	17,0	19,0	24,0	30,0	37,0
sPAP [mmHg]	23,5 ± 7,7	6,0	19,0	23,0	26,0	46,0
E/A	1,1 ± 0,3	0,6	0,8	1,1	1,2	1,8
E/e' septal	10,1 ± 4,7	4,9	6,7	9,1	12,8	21,5
Septales e' [cm/s]	8,2 ± 2,0	4,9	6,2	8,4	9,9	12,5
E/e' lateral	8,1 ± 4,4	3,8	4,6	6,7	9,5	21,6
Laterales e' [cm/s]	10,5 ± 2,1	7,6	8,2	10,6	12,4	14,0
LAVI [ml/m ²]	31,9 ± 10,0	19,0	24,1	30,1	39,0	56,6
TR Geschw. [m/s]	2,3 ± 0,6	1,2	2,1	2,3	2,7	3,4
LVMi [g/m ²]	95,6 ± 30,0	51,0	73,0	95,0	112,0	173,7
LVEDD [mm]	49,2 ± 5,8	37,0	45,0	50,0	54,0	60,0
LVRWT	0,4 ± 0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
LVPWT [mm]	9,9 ± 2,4	5,0	9,0	10,0	11,0	14,0
HFA-PEFF [pts]	3,0 ± 0,9	2,0	2,0	3,0	4,0	4,0
E' septal Ergo [cm/s]	9,5 ± 4,2	4,5	7,4	9,2	10,2	23,5

E/e' septal Ergo	12,3 ± 7,1	7,2	8,9	9,6	12,2	37,2
E'lateral Ergo [cm/s]	10,4 ± 3,3	5,6	8,5	8,9	11,1	18,7
E/e' lateral Ergo	11,5 ± 6,2	5,3	9,2	9,6	11,2	33,6
sPAP Ergo [mmg]	24,5 ± 9,3	11,0	21,0	24,0	28,0	48,9
TR-Velocity Ergo [m/s]	2,4 ± 0,5	1,5	2,3	2,4	2,6	3,5

Tabelle A1a: Quartile der Ausgangsmerkmale und Variablen der Belastungsechokardiografie in der Studienpopulation.

BMI (Body-Mass-Index), e' (Gewebewellen-Dopplergeschwindigkeit), Ergo: Belastungstest mit Fahrradergometrie, KCCQ-12 (12-Item Kansas City Kardiomyopathie Fragebogen), HFA-PEFF (Heart Failure Association-Pretest Assessment- Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score, Functional Testing in Case of Uncertainty, Final Aetiology), LAVI (Links atrialer Volumenindex), LVEDD (Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser), LVMI (Linksventrikulärer Masseindex), LVPWT (Left ventricular posterior wall thickness, Dicke der linksventrikulären Hinterwand), LVRWT (Left ventricular relative wall thickness, relative Wanddicke des linken Ventrikels), NTproBNP (N-terminales Prohormon des brain natriuretic peptides), sPAP (systolic pulmonary artery pressure, Systolischer pulmonaler arterieller Druck), TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion, systolische Exkursion des lateralen Trikuspidalklappenannulus), TR-Velocity (tricuspid regurgitation velocity, Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe).

	Mittelwert ± SD	Minimum	Q25	Median	Q75	Maximum
mRAP in Ruhe [mmHg]	5,9 ± 4,0	0,0	3,0	6,0	8,0	14,0
RVsys in Ruhe [mmHg]	23,7 ± 9,2	6,0	16,0	26,0	29,0	40,0
RVdia in Ruhe [mmHg]	4,3 ± 5,1	-7,0	2,0	3,0	8,0	16,0
RVmean in Ruhe [mmHg]	9,2 ± 4,4	-3,0	7,0	10,0	12,0	18,0

PA _{sys} in Ruhe [mmHg]	24,2 ± 5,0	16,0	20,0	25,0	28,0	34,0
PA _{dia} in Ruhe [mmHg]	10,7 ± 3,0	4,0	9,0	10,0	13,0	17,0
mPAP in Ruhe [mmHg]	16,6 ± 3,5	9,0	14,0	17,0	19,0	23,0
cvO ₂ [%]	71,5 ± 4,4	63,0	70,0	72,0	75,0	78,0
PAWP in Ruhe [mmHg]	8,8 ± 2,9	3,0	7,0	10,0	11,0	14,0
CO in Ruhe [l/min]	5,1 ± 0,8	3,1	4,4	5,1	5,8	6,7
CI in Ruhe [l/min/m ²]	2,6 ± 0,5	1,8	2,1	2,5	2,8	3,7
PVR in Ruhe [WU]	1,5 ± 0,5	0,7	1,2	1,3	1,8	2,5
mPAP/CO in Ruhe [mmHg/l/min]	3,3 ± 0,9	2,1	2,7	3,2	3,9	5,2
PAWP/CO in Ruhe [mmHg/l/min]	1,8 ± 0,7	0,7	1,2	1,8	2,2	3,2
HR in Ruhe [/min]	78,1 ± 13,2	58,0	66,0	77,0	89,0	100,0
RR _{sys} in Ruhe [mmHg]	138,4 ± 16,5	111,0	123, 0	142,0	150,0	165,0
RR _{dia} in Ruhe [mmHg]	83,0 ± 17,6	48,0	76,0	80,0	91,0	133,0

Tabelle A1b: Quartile des Rechtsherzkatheters in Ruhe.

CI (cardiac index, Herzindex), CO (cardiac output, Herzzeitvolumen), cvO₂ (Zentralvenöse Sauerstoffsättigung), HR (Herzfrequenz), mRAP (mean right atrial pressure, mittlerer rechtsatrialer Druck), RR_{dia} (diastolischer Blutdruck), RR_{sys} (systolischer Blutdruck), RV_{sys} (systolischer Druck im rechten Ventrikel), RV_{dia} (diastolischer Druck im rechten Ventrikel), in Ruhe: Ruhe-Messung, PA_{sys} (Pulmonalarterieller

systolischer Druck), PAdia (Pulmonalarterieller diastolischer Druck), mPAP (Mean pulmonary artery pressure, Mittlerer pulmonalarterieller Druck), PAWP (Pulmonary arterial wedge pressure, Pulmonalarterieller Verschlussdruck), PVR (Pulmonary vascular resistance, Pulmonalvaskulärer Verschlussdruck).

	Mittelwert ± SD	Minimum	Q25	Median	Q75	Maximum
PA _{sys} Hg [mmHg]	36,4 ± 11,4	23,0	30,0	33,0	42,0	75,0
PA _{sys} Ergo [mmHg]	57,1 ± 11,4	36,0	50,0	55,0	66,0	80,0
PA _{sys} Beine [mmHg]	33,0 ± 6,1	21,0	28,0	32,0	38,0	44,0
PA _{sys} Flüssigkeit [mmHg]	33,2 ± 8,6	23,0	27,0	32,0	36,0	59,0
ΔPA _{sys} Hg	12,2 ± 9,9	- 5,0	6,0	11,0	15,0	43,0
ΔPA _{sys} Ergo	32,9 ± 9,1	19,0	27,0	33,0	40,0	50,0
ΔPA _{sys} Beine	8,7 ± 7,4	-3,0	2,0	7,0	16,0	21,0
ΔPA _{sys} Flüssigkeit	9,0 ± 7,8	-6,0	3,0	9,0	11,0	27,0
PAdia Hg [mmHg]	22,0 ± 7,4	12,0	17,0	19,0	26,0	45,0
PAdia Ergo [mmHg]	35,0 ± 9,0	23,0	26,0	33,0	41,0	56,0
PAdia Beine [mmHg]	17,7 ± 6,4	8,0	12,0	17,0	23,0	31,0
PAdia Flüssigkeit [mmHg]	19,0 ± 5,6	10,0	15,0	17,0	23,0	31,0
ΔPAdia Hg [mmHg]	11,3 ± 7,8	2,0	6,0	9,0	15,0	34,0

Δ PAdia Ergo [mmHg]	24,3 \pm 9,3	10,0	15,0	23,0	31,0	42,0
Δ PAdia Beine [mmHg]	7,0 \pm 7,3	-3,0	0,0	6,0	13,0	19,0
Δ PAdia Flüssigkeit	8,3 \pm 5,3	1,0	4,0	7,0	12,0	19,0
mPAP Hg [mmHg]	28,1 \pm 7,8	21,0	23,0	26,0	32,0	55,0
mPAP Ergo [mmHg]	43,8 \pm 6,9	34,0	37,0	43,0	51,0	54,0
mPAP Beine [mmHg]	24,8 \pm 5,5	16,0	21,0	23,0	29,0	37,0
mPAP Flüssigkeit [mmHg]	24,4 \pm 8,2	12,0	21,0	25,0	28,0	42,0
Δ mPAP Hg [mmHg]	11,5 \pm 7,2	4,0	6,0	10,0	14,0	34,0
Δ mPAP Ergo [mmHg]	27,2 \pm 7,1	16,0	21,0	29,0	33,0	40,0
Δ mPAP Beine [mmHg]	8,2 \pm 7,2	-2,0	3,0	8,0	14,0	21,0
Δ mPAP Flüssigkeit [mmHg]	7,8 \pm 6,6	-7,0	4,0	8,0	10,0	21,0
PAWP Hg [mmHg]	18,4 \pm 6,6	11,0	14,0	17,0	21,0	39,0
PAWP Ergo [mmHg]	31,1 \pm 3,9	25,0	27,0	31,0	34,0	38,0
PAWP Beine [mmHg]	16,5 \pm 7,0	5,0	12,0	16,0	21,0	31,0
PAWP Flüssigkeit [mmHg]	18,1 \pm 5,6	10,0	15,0	18,0	21,0	33,0

ΔPAWP Hg [mmHg]	9,6 ± 7,5	0,0	4,0	8,0	12,0	31,0
ΔPAWP Ergo [mmHg]	22,3 ± 5,0	13,0	18,0	23,0	26,0	33,0
ΔPAWP Beine [mmHg]	7,7 ± 8,0	-2,0	1,0	6,0	13,0	24,0
ΔPAWP Flüssigkeit [mmHg]	9,2 ± 6,4	2,0	4,0	7,0	13,0	26,0

Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung I.

Δ: Unterschied zwischen den Ruhe- und Belastungswerten, Modalitäten der Belastungstests: Ergo: Fahrradergometrie, Flüssigkeit: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Hg: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Beine: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine. PAsys (Systolischer Druck in der Lungenarterie). PAdia (Diastolischer Druck in der Lungenarterie). mPAP (Mean pulmonary artery pressure, Mittlerer pulmonalerarterieller Druck), PAWP (Pulmonary arterial wedge pressure, Pulmonalarterieller Verschlussdruck).

	Mittelwerte ± SD	Minimum	Q25	Median	Q75	Maximum
CO Hg [L/min]	7,0 ± 2,0	4,9	5,8	6,3	7,8	13,3
CO Ergo [L/min]	8,4 ± 2,5	4,4	6,8	7,4	10,6	13,7
CO Beine [L/min]	6,0 ± 1,3	4,3	5,1	5,7	6,8	8,5
CO Flüssigkeit [L/min]	6,2 ± 1,6	3,5	4,8	5,8	7,5	9,8
ΔCO Hg [L/min]	1,9 ± 2,2	0,0	8,9	0,5	1,2	2,5
ΔCO Ergo [L/min]	3,3 ± 2,6	-1,4	1,7	2,3	4,8	8,6

Δ CO Beine [L/min]	$0,9 \pm 1,4$	-1,4	0,0	0,2	1,6	4,1
Δ CO Flüssigkeit [L/min]	$1,1 \pm 1,6$	-1,1	0,0	0,4	1,7	4,9
CI Hg [L/min/m ²]	$3,6 \pm 1,2$	2,2	2,7	3,3	4,1	7,2
CI Ergo [L/min]	$4,2 \pm 1,5$	1,5	3,0	3,7	5,6	6,9
CI Beine [L/min/m ²]	$3,0 \pm 0,8$	1,9	2,4	2,8	3,6	4,6
CI Flüssigkeit [L/min/m ²]	$3,1 \pm 1,0$	2,0	2,3	2,8	4,2	4,8
Δ CI Hg [L/min/m ²]	$1,0 \pm 1,2$	-0,2	0,2	0,6	1,3	4,8
Δ CI Ergo [L/min/m ²]	$1,6 \pm 1,5$	-1,3	1,0	1,1	2,4	4,3
Δ CI Beine [L/min/m ²]	$0,5 \pm 0,7$	-0,6	0,0	0,2	0,8	2,2
Δ CI Flüssigkeit [L/min/m ²]	$0,6 \pm 0,8$	-0,4	0,0	0,2	1,0	2,5
PVR Hg [WU]	$1,4 \pm 0,7$	0,3	0,7	1,4	2,0	2,5
PVR Ergo [WU]	$1,4 \pm 0,7$	0,3	0,9	1,3	1,7	3,0
PVR Beine [WU]	$1,5 \pm 0,6$	0,5	1,0	1,4	2,1	2,5
PVR Flüssigkeit [WU]	$1,3 \pm 0,5$	0,7	0,9	1,2	1,6	2,2

Δ PVR Hg [WU]	$-0,1 \pm 0,7$	-1,5	-0,8	0,1	0,3	1,3
Δ PVR Ergo [WU]	$-0,1 \pm 1,0$	-1,7	-0,8	0,0	0,8	2,0
Δ PVR Beine [WU]	$-0,1 \pm 0,6$	-1,5	-0,3	-0,1	0,3	1,0
Δ PVR Flüs- sigkeit [WU]	$-0,2 \pm 0,5$	-1,5	-0,4	-0,2	0,2	0,8

Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung II.

Δ : Unterschied zwischen Ruhe- und Belastungswerten. Modalitäten des Belastungstests: Ergo: Fahrradergometrie, Flüssigkeit: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Hg: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Beine: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, CI (cardiac index, Herzindex), CO (cardiac output, Herzzeitvolumen), PVR (Pulmonary vascular resistance, Pulmonalvaskulärer Widerstand).

	Mittelwert ± SD	Minimum	Q25	Median	Q75	Maximum
mPAP/CO Hg [mmHg/L/min]	4,3 ± 1,6	1,7	3,6	4,1	4,9	8,5
mPAP/CO Ergo [mmHg/L/min]	5,6 ± 1,9	3,1	4,2	5,5	6,3	11,6
mPAP/CO Beine [mmHg/L/min]	4,3 ± 1,0	2,4	3,7	4,0	5,0	6,3
mPAP/CO Flüssigkeit [mmHg/L/min]	4,2 ± 1,6	0,2	3,2	3,8	5,6	6,5
ΔmPAP/CO Hg [mmHg/L/min]	1,0 ± 1,6	-1,6	-0,3	0,9	1,9	4,3
ΔmPAP/CO Ergo [mmHg/L/min]	2,3 ± 2,0	-0,3	1,0	1,9	3,4	8,5
ΔmPAP/CO Beine [mmHg/L/min]	0,9 ± 0,9	-0,3	0,5	0,9	1,2	2,9
ΔmPAP/CO Flüssigkeit [mmHg/L/min]	0,9 ± 1,1	-1,8	0,4	0,7	1,6	2,8
PAWP/CO Hg [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,3	1,3	1,9	2,5	3,6	6,0
PAWP/CO Ergo [mmHg/L/min]	4,0 ± 1,5	2,3	2,7	3,9	4,9	8,6

PAWP/CO Beine [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,2	0,7	2,1	2,8	3,5	5,7
PAWP/CO Flüssigkeit [mmHg/L/min]	3,1 ± 1,1	1,5	2,3	2,8	4,3	4,7
ΔPAWP/CO Hg [mmHg/L/min]	1,0 ± 1,4	- 0,7	- 0,1	0,8	1,6	4,4
ΔPAWP/CO Ergo [mmHg/L/min]	2,2 ± 1,4	0,7	1,1	1,8	2,8	6,6
ΔPAWP/CO Beine [mmHg/L/min]	1,0 ± 1,1	-0,5	0,2	0,7	2,1	3,3
ΔPAWP/CO Flüssigkeit [mmHg/L/min]	1,3 ± 1,0	0,2	0,5	0,7	2,1	3,6

Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung III.

Δ: Unterschied zwischen Ruhe- und Belastungswerten. Modalitäten des Belastungstests: Ergo: Fahrradergometrie, Flüssigkeit: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Hg: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Beine: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, CO (cardiac output, Herzzeitvolumen), mPAP (Mean pulmonary artery pressure, Mittlerer pulmonalerarterieller Druck), PAWP (Pulmonary arterial wedge pressure, Pulmonalarterieller Verschlussdruck).

	Mittelwert ± SD	Minimum	Q25	Me- dian	Q75	Maxi- mum
HR Hg [/min]	90,4 ± 10,8	73,0	84,0	92,0	98,0	111,0
HR Ergo [/min]	124,2 ± 11,8	100,0	118,0	123,0	134,0	145,0
HR Beine [/min]	78,0 ± 20,7	53,0	61,0	76,0	83,0	138,0

HR Flüssigkeit [/min]	74,6 ± 11,7	44,0	69,0	77,0	83,0	91,0
ΔHR Hg [/min]	12,3 ± 9,9	-2,0	3,0	10,0	23,0	29,0
ΔHR Ergo [/min]	46,2 ± 18,8	11,0	34,0	47,0	57,0	84,0
ΔHR Beine[/min]	-0,1 ± 15,7	-34,0	-6,0	2,0	7,0	38,0
ΔHR Flüssigkeit [/min]	-3,4 ± 14,0	-45,0	-7,0	-1,0	4,0	25,0
RRsys Hg [mmHg]	147,5 ± 18,1	120,0	134,0	143,0	156,0	188,0
RRsys Ergo [mmHg]	186,9 ± 32,3	126,0	157,0	178,0	210,0	253,0
RRsys Beine [mmHg]	133,1 ± 15,3	102,0	122,0	132,0	143,0	171,0
RRsys Flüssig- keit [mmHg]	130,1 ± 13,5	102,0	121,0	132,0	142,0	155,0
ΔRRsys Hg [mmHg]	9,1 ± 22,9	-26,0	-13,0	5,0	26,0	52,0
ΔRRsys Ergo [mmHg]	48,5 ± 25,6	-8,0	32,0	46,0	70,0	91,0
ΔRRsys Beine [mmHg]	-5,4 ± 17,0	-33,0	-22,0	-4,0	8,0	23,0
ΔRRsys Flüssigkeit [mmHg]	-8,4 ± 20,2	-63,0	-22,0	-5,0	2,0	24,0
RRdia Hg [mmHg]	87,6 ± 9,8	64,0	82,0	90,0	95,0	98,0
RRdia Ergo [mmHg]	107,4 ± 36,6	68,0	90,0	96,0	119,0	210,0

RRdia Beine [mmHg]	79,7 ± 8,1	65,0	72,0	80,0	86,0	95,0
RRdia Flüssigkeit [mmHg]	79,5 ± 7,1	69,0	74,0	80,0	83,0	96,0
ΔRRdia Hg [mmHg]	4,6 ± 17,7	-51,0	0,0	5,0	18,0	29,0
ΔRRdia Ergo [mmHg]	24,4 ± 30,7	-8,0	2,0	14,0	43,0	110,0
ΔRRdia Beine [mmHg]	-3,3 ± 16,1	-38,0	-6,0	-2,0	6,0	22,0
ΔRRdia Flüssigkeit [mmHg]	-3,5 ± 15,6	-37,0	23,0	-1,0	0,0	5,0

Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung IV.

Δ: Unterschied zwischen den Ruhe- und Belastungswerten, Modalitäten des Belastungstests: Ergo: Fahrradergometrie. Flüssigkeit: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Hg: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Beine: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, HR (Herzfrequenz), RRdia (diastolischer Blutdruck), RRsys (systolischer Blutdruck).

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
In Ruhe			
mRAP [mmHg]	5,9 ± 4,0	5,5 ± 5,2	0,920
mPAP [mmHg]	16,6 ± 3,5	15,8 ± 4,7	0,790
PAWP [mmHg]	8,8 ± 2,9	9,5 ± 4,0	0,520
CO [l/min]	5,1 ± 0,8	5,0 ± 0,4	0,820
SV [ml]	66,9 ± 14,2	59,5 ± 7,1	0,132
PVR [WU]	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,440
mPAP/CO [mmHg/L/min]	3,3 ± 0,9	3,2 ± 1,0	0,880
PAWP/CO [mmHg/L/min]	1,8 ± 0,7	2,0 ± 0,8	0,730
HR [/min]	78,1 ± 13,2	85,0 ± 11,4	0,270
RRsys [mmHg]	138,4 ± 16,5	132,7 ± 15,1	0,480
RRdia [mmHg]	83,0 ± 17,6	86,0 ± 11,8	0,630
Beine			
mPAP [mmHg]	24,8 ± 5,5	20,8 ± 6,6	0,264
PAWP [mmHg]	16,5 ± 7,0	10,5 ± 5,2	0,087
CO [L/min]	6,0 ± 1,3	7,1 ± 1,7	0,125
SV [ml]	80,0 ± 22,3	73,9 ± 13,5	0,271
PVR [WU]	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,987
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,3 ± 1,0	3,0 ± 1,0	0,017*
PAWP/CO [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,2	1,5 ± 0,8	0,017*
HR [/min]	78,0 ± 20,7	96,0 ± 15,2	0,018*
RRsys [mmHg]	133,1 ± 15,3	119,2 ± 26,8	0,141
RRdia [mmHg]	79,7 ± 8,1	76,5 ± 17,5	0,374
Flüssigkeitsgabe			
mPAP [mmHg]	24,4 ± 8,2	19,7 ± 5,1	0,088
PAWP [mmHg]	18,1 ± 5,6	11,3 ± 6,2	0,034*
CO [L/min]	6,2 ± 1,6	8,4 ± 1,0	0,004*

SV [ml]	83,7 ± 23,1	86,9 ± 10,4	0,086
PVR [WU]	1,3 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,169
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,2 ± 1,6	2,3 ± 0,6	0,001*
PAWP/CO [mmHg/L/min]	3,1 ± 1,1	1,4 ± 0,8	0,001*
HR [/min]	74,6 ± 11,7	96,7 ± 3,0	< 0,001*
RRsys [mmHg]	130,1 ± 13,5	131,5 ± 21,0	0,939
RRdia [mmHg]	79,5 ± 7,1	93,0 ± 11,3	0,012*
Handgrip			
mPAP [mmHg]	28,1 ± 7,8	21,8±7,1	0,170
PAWP [mmHg]	18,4 ± 6,6	10,8±7,2	0,024*
CO [L/min]	7,0 ± 2,0	8,2±2,2	0,202
SV [ml]	79,6 ± 29,3	73,1±21,7	0,526
PVR [WU]	1,4 ± 0,7	1,4±0,4	0,866
mPAP/CO [mmHg/L/min]	4,3 ± 1,6	2,8±1,1	0,030*
PAWP/CO [mmHg/L/min]	2,8 ± 1,3	1,4±1,1	0,004*
HR [/min]	90,4 ± 10,8	113,8±14,7	0,002*
RRsys [mmHg]	147,5 ± 18,1	152,0±11,2	0,339
RRdia [mmHg]	87,6 ± 9,8	100,8±2,8	< 0,001*
Ergo			
mPAP [mmHg]	43,8 ± 6,9	33,3 ± 7,6	0,008*
PAWP [mmHg]	31,1 ± 3,9	16,5 ± 4,9	< 0,001*
CO [L/min]	8,4 ± 2,5	9,7 ± 1,7	0,117
SV [ml]	68,5 ± 21,0	74,0 ± 17,0	0,678
PVR [WU]	1,4 ± 0,7	1,8 ± 0,8	0,253
mPAP/CO [mmHg/L/min]	5,6 ± 1,9	3,6 ± 1,2	0,007*
PAWP/CO [mmHg/L/min]	4,0 ± 1,5	1,7 ± 0,4	< 0,001*
HR [/min]	124,2 ± 11,8	132,5 ± 12,7	0,213
RRsys [mmHg]	186,9 ± 32,3	202,0 ± 30,4	0,310

RRdia [mmHg]	107,4 ± 36,6	113,7 ± 33,4	0,484
--------------	--------------	--------------	-------

Tabelle A2: Vergleich der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe im Ruhezustand und während der Belastung. *Belastungstests:* *Beine:* Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, *Flüssigkeit:* Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, *Handgrip:* Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, *Ergo:* Fahrradergometrie, *CO (cardiac output, Herzzeitvolumen), HR (Herzfrequenz), mPAP (Mean pulmonary artery pressure, Mittlerer pulmonaler arterieller Druck), mRAP (mean right atrial pressure, Mittlerer rechtsatrialer Druck), PAWP (Pulmonary arterial wedge pressure, Pulmonalarterieller Verschlussdruck), PVR (pulmonaryvascular resistance, Pulmonalvaskulärer Widerstand), RRdia: diastolischer Blutdruck, RRsys: systolischer Blutdruck, SV (Schlagvolumen).* Unterschiede zwischen den Werten im Ruhezustand und bei maximaler Belastung sind dargestellt. Durchschnittswerte und Standardabweichungen (SD) sind angegeben. Die Studiengruppe (n = 19) zeigte eine Zunahme des PAWP um ≥ 25 mmHg während der Belastung. Eine Vergleichsgruppe (n = 6) wird angegeben, bei der keine diagnostischen PAWP-Werte (PAWP ≥ 15 mmHg im Ruhezustand und ≥ 25 mmHg während der Belastung) für eine HFpEF vorlagen. Die Signifikanz ist mit einem Sternchen gekennzeichnet.

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
ΔmPAP [mmHg]			
Beine	8,2 ± 7,2	5,0 ± 7,2	0,373
Flüssigkeit	7,8 ± 6,6	3,8 ± 5,5	0,202
Handgrip	11,5 ± 7,2	6,0 ± 7,0	0,151
Ergo	27,2 ± 7,1	17,5 ± 5,4	0,008*
ΔPAWP [mmHg]			
Beine	7,7 ± 8,0	1,0 ± 4,4	0,071
Flüssigkeit	9,2 ± 6,3	1,8 ± 6,2	0,037*
Handgrip	9,6 ± 7,5	1,3 ± 6,6	0,024*
Ergo	22,3 ± 5,0	7,0 ± 3,7	< 0,001*
ΔmPAP/CO [mmHg/L/min]			
Beine	0,9 ± 0,9	-0,2 ± 1,1	0,059
Flüssigkeit	0,9 ± 1,1	-0,9 ± 0,9	0,007*

Handgrip	1,0 ± 1,6	-0,4 ± 1,2	0,059
Ergo	2,3 ± 2,0	0,4 ± 0,9	0,014*
ΔPAWP/CO [mmHg/L/min]			
Beine	1,0 ± 1,1	-0,4 ± 0,6	0,003*
Flüssigkeit	1,3 ± 1,0	-0,6 ± 1,0	0,001*
Handgrip	1,0 ± 1,4	-0,6 ± 1,2	0,021*
Ergo	2,2 ± 1,4	-0,2 ± 0,5	<0,001*

Table A3: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Ergebnisse. Unterschiede (Δ) der primären und sekundären Ergebnisse in den Studien- und Kontrollgruppen. Belastungsmodalitäten: Beine: Untersuchung nach dem passiven Anheben der Beine, Flüssigkeit: Untersuchung nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, Handgrip: Durchführung des dynamischen Handgrip-Tests, Ergo: Fahrradergometrie, Δ CO: Unterschied des Herzzeitvolumens (cardiac output) zwischen Ruhe und Spitzenbelastung, Δ mPAP: Unterschiede des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mean pulmonary artery pressure) zwischen Ruhe und Spitzenbelastung, Δ PAWP: Pulmonalarterieller Verschlussdruck (pulmonary arterial wedge pressure) zwischen Ruhe und Spitzenbelastung. Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) sind angegeben. Die Studiengruppe ($n = 19$) zeigte einen Zunahme des PAWP um ≥ 25 mmHg während der Belastung. Eine Vergleichsgruppe ($n = 6$) wird angegeben, bei der keine diagnostischen PAWP-Werte (PAWP ≥ 15 mmHg im Ruhezustand und ≥ 25 mmHg während der Belastung) für eine HFpEF vorlagen. Signifikanz wird mit einem Sternchen dargestellt.

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ausgangscharakteristika der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.	24
Tabelle 2: Echokardiografische Ausgangsmerkmale.	26
Tabelle 3: Durchschnittswerte in der Studiengruppe für Ruhe- und Belastungsparameter.	28
Tabelle 4: Auswirkung der Belastungsmodalität im Vergleich zu den Ruhe-Werten.	34
Tabelle 5: Echokardiografische Ausgangsmerkmale der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.	39
Tabelle 6: Hämodynamische Messungen im Ruhezustand und während der Belastung in der Studiengruppe.	41
Tabelle A1a: Quartile der Ausgangsmerkmale und Variablen der Belastungsechokardiografie in der Studienpopulation.	68
Tabelle A1b: Quartile des Rechtsherzkatheters in Ruhe.	69
Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung I.	71
Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung II.	73
Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung III.	76
Tabelle A1c: Quartile des Rechtsherzkatheters unter Belastung IV.	77
Tabelle A2: Vergleich der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe im Ruhezustand und während der Belastung.	80
Table A3: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Ergebnisse.	82

11 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Druck-Volumen-Kurve von Patienten mit HFpEF und einer Kontrollgruppe (Zile et al., 2004).	3
Abbildung 2: ACC/AHA und NYHA Stadien der HI modifiziert nach (Yancy et al., 2013).	6
Abbildung 3 Das Flussdiagramm des HFA-PEFF-Diagnosealgorithmus (Pieske et al., 2019).	10
Abbildung 4: Schritte E: Tabelle zur Berechnung und Interpretation des HFA-PEFF Scores (Pieske et al., 2019).	12
Abbildung 5: Erweiterte HFpEF Diagnostik mittels Stressechokardiographie (Pieske et al., 2019).	13
Abbildung 6: Flussdiagramm zum Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung	19
Abbildung 7: (A) Ablauf des Studieneinschlusses; (B) Ablauf der diastolischen Belastungstests.	23
Abbildung 8: Interindividuelle Unterschiede der Zielvariablen zwischen Ruhe und Belastungstest.	30
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Unterschiede zwischen den erhobenen Messwerten in Ruhe und den vier Belastungsmodalitäten.	31
Abbildung 10: Beziehung zwischen dem PAWP in Ruhe und dem Δ PAWP, um den Cut-off-Wert für eine HFpEF von 25 mmHg zu erreichen.	32
Abbildung 11: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in jeder Belastungsmodalität.	38
Abbildung 12: Darstellung der Unterschiede zwischen dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (Δ mPAP) und dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (Δ PAWP) in Ruhe und während der Spitzenbelastung in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.	43
Abbildung 13: Darstellung der Unterschiede des pulmonal kapillaren Verschlussdruckes (PAWP) während der Spitzenbelastung beim passiven Anheben der Beine in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe.	49

12 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ACEi	Angiotensin-Converting-Enzym- Inhibitor
AHI	Akute Herzinsuffizienz
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriysin- Inhibitor
AUC	Area under the curve Fläche unter der Kurve
BB	Betablocker
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
CI	Cardiac index Herzindex
CO	Cardiac output Herzzeitvolumen
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure Kontinuierliche Atemwegsüber- druckbeatmung
CRP	C-Reaktives Protein
cvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
d	Wanddicke

PA _{dia}	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
e'	Gewebewellen-Dopplergeschwin- digkeit
EDV	Enddiastolisches Volumen
E/e'	Verhältnis der E-Welle als Maß des passiven diastolischen Einstroms zur Gewebegeschwin- digkeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
GEE-Modelle	Generalized estimating equations Modelle
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Global longitudinal strain Globale longitudinale Dehnung
GDMT	Guideline-directed medical thera- pie Leitliniengerechte medizinische Therapie
HFA-PEFF-Score	<u>H</u> ear <u>F</u> ailure <u>A</u> ssociation- <u>P</u> retest <u>A</u> ssessment- <u>E</u> chocardiographic and Natriuretic Peptide Score, <u>F</u> unctional Testing in Case of Uncertainty, <u>F</u> inal Aetiology
Hb	Hämoglobin
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction Herzinsuffizienz mit erhaltender Auswurfraction

HFrEF.....	Heart failure with mildly reduced ejection fraction Herzinsuffizienz mit verminderter Auswurfraction
HFmrEF.....	Heart failure with mildly reduced ejection fraction Herzinsuffizienz mit leicht redu- zierter Auswurfraction
HI.....	Herzinsuffizienz
HR.....	Heart rate Herzfrequenz
K.....	Wandspannung
KCCQ-12.....	12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK.....	Koronare Herzkrankheit
KI.....	Konfidenzintervall
LAVI.....	Links atrialer Volumenindex
LV.....	Linker Ventrikel
LVEDD.....	Linksventrikulärer enddiastoli- scher Durchmesser
LVEF.....	Links ventrikuläre Ejektionsfraction
LVMI.....	Left ventricular mass index Linksventrikulärer Masseindex
LVPWT.....	Left ventricular posterior wall thickness Dicke der linksventrikulären Hinterwand
LVRWT.....	Left ventricular relative wall thickness Relative Wanddicke des linken Ventrikels

mPAP	Mean pulmonary artery pressure
.....	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRAP	Mean right atrial pressure
.....	Mittlerer rechtsatrialer Druck
MRA	Mineralocorticoid-Rezeptor-
.....	Antagonist
mRAP	Mittlerer rechtsatrialer Druck
NP	Natriuretische Peptide
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des
.....	brain natriuretic peptides
NYHA.....	New York Heart Association
PA.....	Pulmonalarterie
PAP.....	Pulmonary artery pressure
.....	Pulmonalarterieller Druck
PAdia	Pulmonalarterieller diastolischer
.....	Druck
PAsys.....	Pulmonalarterieller systolischer
.....	Druck
PAVK	Periphere arterielle Verschluss-
.....	krankheit
PAWP	Pulmonary arterial wedge pressure
.....	Pulmonalarterieller Verschluss-
.....	druck
PH.....	Pulmonale Hypertonie
PLT	Platelet Count
.....	Thrombozytenzahl
P _{tm}	Transmuraler Druck
PVR	Pulmonary vascular resistance
.....	Pulmonalvaskulärer Widerstand
r.....	Radius
RHK.....	Rechtsherzkatheter

ROC-Kurve.....	Receiver-Operating-Characteritics-	Kurve
RRdia.....	Diastolischer Blutdruck	
RRsys.....	Systolischer Blutdruck	
RVdia.....	Diastolischer Druck im rechten	Ventrikel
RVsys.....	Systolischer Druck im rechten	Ventrikel
RVP.....	Rechtsventrikulärer Druck	Right ventricular pressure
RWT.....	Relative wall thickness	Relative Wanddicke
SGLT2i.....	Sodium glucose cotransporter 2-	inhibitor Natrium-Glucose- Cotransporter 2-Inhibitoren
SD.....	Standardabweichung	
sPAP.....	systolic pulmonary artery pressure	Systolischer pulmonalerarterieller Druck
SV.....	Schlagvolumen	
SvO ₂	Gemischte venöse	Sauerstoffsättigung
TAPSE.....	Tricuspid annular plane	systolic excursion Systolische Exkursion des lateralen Trikuspidalklappenannu- lus
TR-Velocity.....	Tricuspid regurgitation velocity	Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe
VO ₂	Sauerstoffaufnahme	

VO ₂ peak.....	Spitzen-O ₂ -Aufnahme am Belastungsende
W	Watt
WHO.....	World Health Organization Weltgesundheitsorganisation
1RPM.....	One repetition maximum maximale Kraft bei einmaliger Wiederholung
Δ.....	Differenz zwischen zwei Messwerten

13 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank den folgenden Personen entgegenbringen, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Peter Lüdike und meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Simon Wernhart für die hervorragende Betreuung, die investierte Zeit und die gute Zusammenarbeit. Sie haben meinen Lern- und Arbeitsprozess maßgeblich geprägt.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Tienush Rassaf danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Ebenso möchte ich Frau Priv.-Doz. Dr. Maria Papathanasiou und Frau Dr. Julia Hoffmann meinen Dank für ihre Unterstützung und ihre wertvollen Beiträge zu meiner Arbeit aussprechen.

Mein Dank gilt auch Herrn Abd Alellah Alabdo, Herrn Anas Alsayadi sowie dem Personal des Katheterlabors und der Tagesklinik. Ohne ihre tatkräftige Hilfe und Unterstützung bei der Stressechokardiographie und der Durchführung der Rechtsherzkatheteruntersuchung wäre mein Forschungsprojekt nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich Herrn Jürgen Hedderich von Medistat GmbH für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Familie und meinen Freunden für ihre anhaltende Unterstützung während meiner Arbeit an dieser Dissertation. Ihre Ermutigung und Unterstützung waren für mich eine unersetzliche Stütze auf diesem Weg.

14 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.