

Diplomarbeit

**Kann der nicht-invasive, klinische H2FPEF Score einen
erhöhten pulmonal arteriellen Verschlussdruck bei
Belastung gemessen mittels Rechtsherzkatheter
vorhersagen? – eine retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

Daniel Johannes Dür

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Pulmonologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Katarina Eleonora Zeder

und

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Gabor Kovacs

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.01.2023

Daniel Johannes Dür eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr.med. Horst Olschewski, dem Leiter der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz, für die Möglichkeit bedanken, diese Diplomarbeit unter seiner Leitung verfassen zu können.

Ebenso danke ich Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Gabor Kovacs für das Vertrauen, welches er mir entgegengebracht hat, um meine Diplomarbeit unter seiner Anleitung zu verfassen. Neben seinen zahlreichen Ideen, dem Fachwissen und der Expertise hatte ich erstmals die Möglichkeit, einen Einblick in die Welt der klinischen Forschung zu bekommen.

Besonderer Dank gilt auch Dr. med. univ. Katarina Eleonora Zeder für ihren unermüdlichen Einsatz, ihr fachliches Wissen und ihre Motivation, diese Arbeit zu betreuen. Du hast mir gezeigt, wie spannend Wissenschaft sein kann und hattest jederzeit die passende Antwort und Idee parat. Vielen Dank für die Betreuung, ohne deine Hilfe wäre die Diplomarbeit wohl nicht so geworden, wie sie jetzt vorliegt. Ich möchte mich auch für deine Unterstützung und die Möglichkeit bedanken, meinen Abstract beim ÖGP 2022 in Salzburg zu präsentieren.

Des Weiteren möchte ich mich noch bei Mag. phil. Dr. phil. Daniela Kleinscheck für die Hilfe bei organisatorischen, bei Sen.Scientist Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.rer.nat. Alexander Avian für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen sowie dem ganzen Team der Pulmonologie und des Ludwig-Boltzmann-Instituts bedanken.

Schlussendlich möchte ich mich auch noch bei meiner Familie, meiner Mutter Elisabeth und meinem Vater Edmund für ihr Vertrauen und ihre großartige, uneingeschränkte Unterstützung in all meinen bisherigen Unterfangen bedanken. Auch meinen Geschwistern Dominik und Christian, meinen Großeltern, meiner Freundin Antonia sowie all meinen Freunden möchte ich meinen herzlichen Dank für ihre Unterstützung jeglicher Form aussprechen.

Vielen herzlichen Dank!

Zusammenfassung

Hintergrund: Diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF) geht häufig mit einem pulmonal-arteriellen Druck (PAWP) von >15 mmHg in Ruhe oder >25 mmHg bei Belastung einher. Der H2FPEF-Score, welcher auf klinischen Daten sowie Echokardiographie basiert, wurde für die Vorhersage eines HFpEF eingeführt. Die Belastungsuntersuchung kann eine frühe Linksherzinsuffizienz aufdecken, die in Ruhe nicht erkennbar ist. Unser Ziel war es, den diagnostischen Wert des H2FPEF-Scores zur Vorhersage eines erhöhten PAWP bei Belastung und seinen Zusammenhang mit Überleben, Belastbarkeit und Dyspnoe zu untersuchen.

Methoden: Wir analysierten retrospektiv PatientInnen mit einem Ruhe mPAP <25 mmHg und mindestens einem Jahr Nachbeobachtungszeit, welche zwischen März 2008 und Dezember 2021 in unserer PH-Klinik eine symptomengrenzten Belastungsrechtsherzkatheteruntersuchung hatten. Um die Vorhersagekraft des H2FPEF Scores für einen erhöhten PAWP bei Belastung und das Überleben zu analysieren, wurden Receiver-operating-curve Analysen durchgeführt, für die Assoziation mit dem Überleben Cox-Regressionen, und Assoziationen mit Belastungsparametern sowie des Dyspnoe Indexes Pearson Korrelationen.

Ergebnisse: Wir schlossen in die Studie n=177 PatientInnen (n=109 weiblich, mittleres Alter 66 (IQR55–74) Jahre, mPAP 19 (IQR16–22) mmHg, PAWP 8 (IQR6–11) mmHg) ein. Der H2FPEF-Score konnte einen erhöhten PAWP unter Belastung, (AUC:0,694 (95%CI:0,575–0,814, p=0,003) vorhersagen, nicht aber einen erhöhten PAWP in Ruhe (AUC:0,650 (95% CI:0,322–0,978, p=0,309)). Der H2FPEF-Score korrelierte signifikant mit dem peakVO₂ (r=-0,222, p=0,023), der Distanz der Gehstrecke (r=-0,426, p<0,001), dem BDI (r=0,269, p=0,001) und dem NT-proBNP (r=0,495, p<0,001). Die Mortalitätsanalysen zeigten, dass der H2FPEF-Score und maximale PAWP >25 mmHg (AUC:0,569 (95%CI:0,439–0,699), p=0,320) bzw. (HR:0,88(95%CI:0,32–2,43), p=0,807) nicht mit der Mortalität assoziiert waren. Im Gegensatz dazu waren der maximale CO (HR:0,88 (95%CI:0,78–0,99), p=0,041); der TPG/CO slope (HR:1,16(95%CI:1,04–1,29), p=0,010), der PAWP/CO slope >2WU (HR:4,07(95%CI:1,35–12,32), p=0,013) und der mPAP/CO Slope >3WU (HR:3,99(95%CI:1,14–13,95), p=0,030) signifikant mit der Mortalität verbunden.

Schlussfolgerung: Bei PatientInnen mit Belastungsdyspnoe ist der H2FPEF-Score ein Prädiktor für einen erhöhten PAWP bei Belastung und korreliert mit vielen Markern der

Belastbarkeit, jedoch nicht mit der Gesamtmortalität, während die pulmonale Belastungshämodynamik signifikant mit der Gesamtmortalität assoziiert ist.

Abstract

Background: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is often associated with a pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) > 15 mmHg at rest or > 25 mmHg during exercise. The H2FPEF score, based on clinical data and echocardiography, has been established for the prediction of HFpEF. Recent data suggest that exercise may uncover early left heart failure, which is not apparent at rest. We aimed to assess the diagnostic value of the H2FPEF score to predict an elevated PAWP during exercise and its association with survival, exercise capacity and dyspnea.

Methods: We retrospectively analysed all patients with resting mPAP <25 mmHg and at least one year follow-up who underwent symptom-limited exercise right heart catheterization between 2008 and December 2021 in our PH clinic. We performed Receiver-Operating-Curve analysis, Cox regression analysis and pearson correlation.

Results: We included n = 177 patients (n = 109 female, mean age 66 (IQR 55-74) years, mPAP 19 (IQR16-22) mmHg, PAWP 8 (IQR6-11) mmHg). The H2FPEF score predicted increased PAWP during exercise with an AUC of 0.694 (95% CI 0.575-0.814, p=0.003), but not PAWP at rest (AUC:0.650 (95% CI 0.322-0.978, p=0.309)). H2FPEF score correlated significantly with peak VO₂ (r=-0.222, p=0.023), walking distance (r=-0.426, p<0.001), dyspnoea index (r=0.269, p=0.001), and NT-proBNP (r=0.495, p<0.001). H2FPEF score and peak PAWP >25 mmHg were not associated with mortality (AUC 0.569 (95% CI 0.439-0.699), p=0.320) and (HR:0.88(0.32-2.43), p=0.807), respectively.

In contrast, peak CO (HR:0.88 (95%CI:0.78-0.99), p=0.041); TPG/CO slope (HR: 1.16 (95%CI: 1.04-1.29), p=0.010), PAWP/CO slope >2WU (HR: 4.07 (95%CI: 1.35-12.32), p=0.013) and the mPAP/CO slope >3WU (HR: 3.99 (95%CI: 1.14-13.95), p=0.030) were significantly associated with mortality.

Conclusion: In patients with dyspnea on effort the H2FPEF score is a predictor of elevated PAWP during exercise and is correlated with many markers of exercise capacity but not with all-cause mortality, while exercise pulmonary hemodynamics are significantly associated with all-cause mortality.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xiii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Die pulmonale Hypertonie.....	1
1.1.1 Definition: prä-, postkapilläre und kombinierte PH.....	1
1.1.2 Klassifikation und Erklärung der 5 Gruppen	3
1.2 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen.....	4
1.2.1 Definition PH bei LHD	5
1.2.2 Epidemiologie	5
1.2.3 Pathogenese der PH Gruppe 2 assoziiert mit HFpEF	5
1.3 Klinische Präsentation	6
1.4 Erkennung einer PH bei Linksherzerkrankung.....	7
1.4.1 Der H2FPEF-Score nach <i>Reddy et al. 2018</i>	9
1.4.2 Echokardiographie	12
1.4.3 Rechtsherzkatheter-Untersuchung	12
1.4.4 Hämodynamische HFpEF-Definition durch Belastungs-RHK.....	14
1.5 Belastungsabhängige pulmonale Hypertonie.....	14
1.5.1.1 Definition der Belastungs-PH.....	15
2 Material und Methoden	19
2.1 Hypothesen und Ziele	19
2.1.1 Hauptziele	19
2.1.2 Nebenziele.....	19
2.2 Einschlusskriterien.....	19
2.2.1 Einschlusskriterien der Primärstudie	19
2.2.2 Ausschlusskriterien der Primärstudie.....	20

2.3	Methoden der Diplomarbeit.....	20
2.3.1	Rechtsherzkatheter	20
2.3.2	Belastungsrechtsherzkatheter	20
2.3.2.1	PAWP und CO.....	21
2.3.2.2	Zero Reference.....	21
2.3.2.3	Respiratory swings.....	21
2.3.2.4	Alter und Position bei Belastungsuntersuchungen	22
2.3.3	Berechnung des H2FPEF-Scores nach <i>Reddy et al. 2018</i>	23
2.3.4	PAWP/CO Slope.....	23
2.3.5	mPAP/CO Slope	23
2.4	Votum der Ethikkommission.....	23
2.5	Statistische Auswertung.....	23
3	Ergebnisse	25
3.1	PatientInnen-Auswahl.....	25
3.2	Hämodynamik in Ruhe und bei Belastung	27
3.3	Hauptziel.....	28
3.3.1	Kann der H2FPEF-Score einen erhöhten PAWP > 25 mmHg bei Belastung vorhersagen?.....	28
3.3.2	Maximaler PAWP > 25 mmHg.....	29
3.4	Nebenziele	31
3.4.1	PAWP/CO-Slope Cutoff 2 WU	31
3.4.2	mPAP/CO-Slope Cutoff 3 WU	33
3.4.2.1	Kann der H2FPEF-Score eine erhöhten PAWP/CO-Slope > 2 WU vorhersagen?	35
3.4.2.2	Kann der H2FPEF-Score einen erhöhten PAWP-Ruhe > 15 mmHg vorhersagen?	36
3.4.3	Korrelationen	37
3.4.3.1	Ruhe und Belastungs PAWP sowie H2FPEF-Score	37
3.4.4	Mortalitätsanalysen	39
3.4.4.1	Assoziation hämodynamischer Variablen und Mortalität	39
4	Diskussion.....	41
4.1	PatientInnen-Charakteristika	41
4.2	Hämodynamik in Ruhe und bei Belastung	41
4.3	Hauptziele	42
4.3.1	Vorhersagekraft des H2FPEF-Scores für die pulmonale Hämodynamik ..	42

4.3.2	Belastungs-PAWP > 25 mmHg	42
4.4	Nebenziele	43
4.4.1	PAWP/CO-Slope Cutoff 2 WU	43
4.4.2	mPAP/CO-Slope Cutoff 3 WU	44
4.4.3	Korrelationen des H2FPEF-Scores mit klinischen Parametern	45
4.4.4	Assoziation hämodynamischer Variablen und Mortalität	46
4.4.5	Vorhersagekraft des H2FPEF-Scores für die Mortalität	47
4.5	Limitierungen	47
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	49
	Anhang	57

Abkürzungen und deren Erklärung

6MGT	6-Minuten-Gehtest
AK	Antikörper
art.	Arterielle
AUC	Area Under the curve
BDI	Borg Dyspnea Index
Belastungs-PH	Belastungsabhängige pulmonale Hypertonie
BMI	Body Mass Index
BMPR2	Knochenmorphogenetischer Proteinrezeptor Typ II
BORG	Borg-Skala
Bpm	Schläge pro Minute
Bzw.	Beziehungsweise
ca.	Zirka
CI	Kardialer Index
CI 95%	95% Konfidenzintervall
Cm	Centimeter
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO	Herzzeitvolumen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DM	Diabetes mellitus
DLCO cSB	Hämoglobin-korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (Einatemzugmethode)
DLCOcVA,	Hämoglobin- und Alveolarvolumen korrigierte Kohlenmonoxid- Diffusionskapazität
dPAP	diastolischer Pulmonalarteriendruck
E'	Maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
E/e'	Füllungsindex
EF	Ejektionsfraktion
EK-Nr.	Nummer des Votums durch die Ethikkommission
EKG	Elektrokardiogramm
EOV	Oszillatorische Atmung bei Belastung
ERS	European Respiratory Society
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/FVC	Tiffeneau-Index
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
Hb	Hämoglobin
Herz-MRT	Magnetresonanztomographie des Herzens
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, Morbus Osler
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitielle Lungenerkrankungen
IMI	Institut für Medizinische Informatik
IQR	Interquartilsbereich
IPF	Idiopathische Lungenfibrose

KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LFT	Leberfunktionstest
LHD	Linksherzerkrankung
LHK	Linksherzkatheter
LKH	Landeskrankenhaus
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
max	Maximal/Maximum
min	Minimum
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer Pulmonalarteriendruck
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
NT-pro BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
N	Anzahl
OR	Odds Ratio
P/p	Wahrscheinlichkeitswert
P-Wert	Wahrscheinlichkeitswert
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
peak CO	Maximales Herzminutenvolumen bei Belastung
peak VO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung
PH	Pulmonale Hypertonie
PVOD	Pulmonalvenöse Verschlusskrankheit
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
PWD	Pulswellen-Doppler
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
R/r	Korrelation
RA	Rechtes Atrium
RAP	Rechtsatrialer Druck
RDW	Erythrozytenverteilungsbreite
RHK	Rechtsherzkatheter
SD	Standardabweichung
SSc	Systemische Sklerose
sPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
TAPSE	Systolische Trikuspidalklappenannulus-Bewegung
TDI	Tissue Doppler Imaging, Gewebe-Doppler-Verfahren
TLC	Totale Lungkapazität
TPG	Transpulmonaler Gradient
TPR	Totaler pulmonaler Widerstand
TRV	Rückflussgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe
TVT	Tiefe Venenthrombose
Univ.	Universität(s)/universitär
V _{CO2}	Kohlendioxidabgabe
V _E	Minutenventilation
VJI	Vena jugularis interna

VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood Units
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Symptome von PatientInnen mit PH im Krankheitsverlauf (7)	6
Abbildung 2: H2FPEF-Score mit Wahrscheinlichkeit einer HFpEF (17).....	11
Abbildung 3: Prättestwahrscheinlichkeit bei HFpEF PH (15)	11
Abbildung 4: RHK in spezialisierten Zentren (15)	13
Abbildung 5: Pulmonale Belastungshämodynamik bei Gesunden (11).....	16
Abbildung 6: Ereignisfreies kardiovaskuläres Überleben bei Personen mit Dyspnoe nach Status der pulmonalen Hypertonie (10).....	17
Abbildung 7: Verteilung Punkte H2FPEF-Score	26
Abbildung 11: ROC: Vorhersage eines PAWP max > 25 mmHg mittels H2FPEF-Score .	28
Abbildung 8: H2FPEF-Score; PAWP Cutoff 25 mmHg.....	31
Abbildung 9: H2FPEF-Score; PAWP/CO-Slope Cutoff 2 WU	33
Abbildung 10: mPAP/CO-Slope Cutoff 3	35
Abbildung 12: Vorhersage einer PAWP/CO-Slope > 2 WU mittels H2FPEF Score	36
Abbildung 13: Korrelationen Ruhe PAWP und Belastungs PAWP.....	37
Abbildung 14: H2FPEF Score von Reddy et al. 2018 (17).....	57
Abbildung 15: Klinische Zeichen einer PH (7).....	57
Abbildung 16: Prättestwahrscheinlichkeit bei LHD (15)	58
Abbildung 17: Klinisches Assessment einer PH (15)	58
Abbildung 18: HFA-PEFF Score nach Pieske et al. (52).....	59
Abbildung 19: Stressecho und RHK für die Diagnose einer HFpEF (52)	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition: prä-, postkapilläre-, kombinierte- und BlastungsPH (1,10).....	3
Tabelle 2: Klinische Präsentation einer PH in PatientInnen (7).....	7
Tabelle 3: Prä-Test-Wahrscheinlichkeit bei Linksherzerkrankung (15).....	8
Tabelle 4: H2FPEF-Score (17).....	11
Tabelle 5: PatientInnen-Charakteristik.....	25
Tabelle 6: Hämodynamik in Ruhe und Belastung.....	27
Tabelle 13: Vorhersage eines PAWP max > 25 mmHg mittels H2FPEF-Score.....	28
Tabelle 7: Max. PAWP Cutoff 25 mmHg.....	30
Tabelle 8: PAWP/CO-Slope: Cutoff 2 WU.....	32
Tabelle 9: mPAP/CO-Slope Cutoff 3 WU.....	33
Tabelle 14: Vorhersage einer PAWP/CO-Slope > 2 WU mittels H2FPEF-Score.....	36
Tabelle 15: Vorhersage eines PAWP-Ruhe > 15 mmHg mittels H2FPEF-Score.....	37
Tabelle 16: Korrelationen Ruhe und Belastungs PAWP.....	37
Tabelle 17: Korrelationen des H2FPEF-Scores mit Belastungs-, Dyspnoe- und Echoparametern.....	38
Tabelle 18: Korrelationen des H2FPEF-Scores mit Slopes und Belastungsparametern.....	38
Tabelle 10: Univariate Cox-Regressionen: Assoziation hämodynamischer Variablen und Mortalität.....	39

1 Einleitung

1.1 Die pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH), oder auch Lungenhochdruckerkrankung, ist über einen übermäßigen Anstieg des mPAP definiert (1,2). Die PH ist eine pathophysiologische Erkrankung, die im Zusammenhang mit den verschiedensten klinischen Krankheitsbildern auftreten und dabei kardiale sowie pulmonale Folgen haben kann, welche ein interdisziplinäres Zusammenspiel verschiedener medizinischer Fachkreise erfordern (2).

1.1.1 Definition: prä-, postkapilläre und kombinierte PH

Bis vor Kurzem wurde die PH als ein mPAP-Anstieg ≥ 25 mmHg definiert (2). Geschichtlich wurde jedoch bereits im 1. Zusammentreffen von ExpertInnen der World Health Organization (WHO) 1961 zur pulmonalen Zirkulation („cor pulmonale“) festgehalten, dass der normale mPAP bei Gesunden in Ruhe und liegender Position nicht mehr als 15 mmHg beträgt (3). In einer daraufhin durchgeführten systematischen Literaturanalyse und Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei gesunden ProbandInnen der mPAP in Ruhe und liegender Position 14 ± 3 mmHg beträgt, mit einem errechneten oberen Limit der Norm von 20 mmHg (4). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass diese „Borderline“-Werte des mPAP (21–24 mmHg) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und daher prognostisch höchst relevant sind (5,6).

Diese zwei wesentlichen Aspekte führten dazu, dass in der Weltkonferenz in Nizza 2018 und anschließend in den aktuellen PH-Guidelines 2022 die Grenze zur Definition der pulmonalen Hypertonie auf 20 mmHg gesenkt wurde (1,7). Neben der Senkung des pulmonalen Drucks wurde auch die Grenze für die präkapilläre PH anhand des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) neu definiert, und zwar wurde die Grenze von 3 Wood Units (WU) auf 2 WU gesenkt. Denn es konnte gezeigt werden, dass ein PVR von 2 WU als oberen Grenze der Norm, den niedrigsten prognostisch relevanten Grenzwert darstellt (7).

Neben der pulmonalen Hämodynamik in Ruhe gab es stets auch reges Interesse an der pulmonalen Zirkulation unter Belastung (4). Dies führte dazu, dass im Jahr 2004 erstmalig eine Definition für eine belastungsabhängige pulmonale Hypertonie (Belastungs-PH) in die PH-Guidelines aufgenommen wurde. Die Belastungs-PH wurde damals definiert als mPAP bei Belastung > 30 mmHg (8). Diese Entscheidung wurde allerdings 2008 schon wieder revidiert (2), nachdem erkannt wurde, dass auch Gesunde bei Belastung einen mPAP häufig

über 30 mmHg erreichen können. In den kürzlich veröffentlichten neuen Guidelines der pulmonalen Hypertonie wurde die Belastungs-PH wieder in die Definition der PH zurück aufgenommen. Hier wird eine Belastungs-PH mit einem mPAP/CO-Slope > 3 WU definiert (7).

Es gibt, aus hämodynamischer Sicht, jedoch verschiedene Arten der PH (präkapilläre-, postkapilläre-, und kombiniert prä- und postkapilläre PH) zu unterscheiden, weshalb hämodynamische Parameter, wie der PVR, notwendig sind, um diese voneinander abzugrenzen. Ein wichtiger Parameter ist der bereits erwähnte pulmonale Gefäßwiderstand, welcher in der Einheit „Wood Units“ (WU) angegeben wird. Berechnet wird der PVR aus der Differenz von mPAP und PAWP (pulmonalarterieller Wedgedruck, pulmonalarterieller Verschlussdruck), dividiert durch das Herzzeitvolumen ($PVR = (mPAP - PAWP) / CO$) (1).

$$[PVR] = \frac{\text{mm Hg}}{\text{mL min}^{-1} / \text{mL L}^{-1}} = \text{mm Hg L}^{-1} \text{ min} = 1 \text{ wood unit (WU)} = 80 \cdot \text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5},$$

Der PVR beschreibt den vaskulären Widerstand, welchen das Blut überwinden muss, um durch die Lungengefäße der Pulmonalarterien zu gelangen (9). Ein stark erhöhter PVR ist Ausdruck für einen besonders hohen Widerstand in den Lungenarterien und deutet auf eine präkapilläre Ursache einer pulmonalen Druckerhöhung hin (2).

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck dient als Parameter, um eine postkapilläre PH aufzudecken. Ein erhöhter PAWP ist Ausdruck für einen erhöhten Füllungsdruck im linken Ventrikel und deutet auf eine postkapilläre Ursache einer pulmonalen Druckerhöhung hin (2).

Die präkapilläre PH wird mit einem mPAP > 20 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHG und einem PVR > 2 Wood Units definiert. Diese kommt in der PH-Klassifikation in den Gruppen 1, 3, 4 und 5 vor. Die isolierte postkapilläre PH wird durch einen mPAP von > 20 mmHg, PAWP > 15 und PVR ≤ 2 WU definiert und kommt in den PH-Gruppen 2 und 5 vor. Die kombinierte prä- und postkapilläre PH, welche ebenso in den Gruppen 2 und 5 vorkommt, hat zwar einen mPAP von > 20 mmHg, allerdings ist der PAWP > 15 mmHg und der PVR > 2 WU erhöht (1). Die Belastungs-PH wird als mPAP/CO slope > 3 WU definiert (10,11).

Tabelle 1: Definition: prä-, postkapilläre-, kombinierte- und BelastungsPH (1,10)

Definition	Charakteristik	Klinische Gruppen
Präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU	1, 3, 4 and 5
Isolierte postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU	2 and 5
Kombinierte kapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU	2 and 5
BelastungsPH	mPAP/CO-slope > 3 WU	

1.1.2 Klassifikation und Erklärung der 5 Gruppen

Neben der pathophysiologischen Einteilung in prä-, post-, und kombinierte PH wird bei der klinischen Klassifikation die pulmonale Hypertonie in fünf verschiedene Gruppen aufgeteilt. Dabei werden Ursachen einer PH mit ähnlicher klinischer Präsentation, hämodynamischen Merkmalen und Therapieoptionen zusammengefasst (7).

1. Gruppe: Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

- Idiopathisch, hereditär (BMPR2-Mutation, andere Mutationen), medikamentös und toxisch induziert, assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion, portale Hypertonie, angeborene Herzfehler, Schistosomiasis (1,2).

2. Gruppe: Pulmonale Hypertonie assoziiert mit einer Linksherzerkrankung

- Linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion; Klappenvitien; angeborene oder erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, welche zu einer post-kapillären pulmonalen Hypertonie führen (1,2).

3. Gruppe: Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- Obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen, gemischt restriktiv/obstruktive Lungenerkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom, alveoläre Hypoventilation, Hypoxie ohne Lungenerkrankungen (Höhenaufenthalt), Lungenfehlbildungen (1,2).

4. Gruppe: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

- Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, andere Verschlüsse der Pulmonalarterien (Angiosarkom, intravaskulärer Tumor, Arteriitis, angeborene Stenosen der Pulmonalarterien) (1,2)

5. Gruppe: Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellen Mechanismus

- Hämatologische Erkrankungen (chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie), systemische und metabolische Erkrankungen (pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Morbus Gaucher, Glykogen-Speicherkrankheiten, Neurofibromatose, Sarkoidose), andere Erkrankungen (chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialyse, fibrosierende Mediastinitis, Mikroangiopathien) sowie komplexe angeborene Herzfehler (1,2)

Im Rahmen meiner Diplomarbeit wird vorwiegend auf die Thematik der Gruppe 2: „PH infolge einer Linksherzerkrankung“ eingegangen.

1.2 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit einer Linksherzerkrankung tritt neben linksseitigen Klappendefekten (12) häufig im Zusammenhang mit einer LV-Herzinsuffizienz, HFpEF und HFrEF auf (13,14) Bei der HFpEF kommt es durch Risikofaktoren (Alter, Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus sowie mikrovaskuläre Erkrankungen der Koronarien) zu einer konzentrischen Hypertrophie und einer zunehmenden Steifigkeit des LV. Durch die zunehmend gestörte diastolische Pumpfunktion kommt es zu einer Rückstauung des Blutes in die Lungenvenen und zur vermehrten Belastung der alveolären Kapillaren. Die systolische Pumpfunktion des linken Ventrikels bleibt jedoch erhalten. Demgegenüber kommt es bei der HFrEF (durch koronare Ischämie, dilatative Kardiomyopathien und Mitralinsuffizienz) zu einer exzentrischen Hypertrophie und Dilatation des linken Atriums, zu einer Abnahme der Compliance und Verminderung der systolischen Pumpfunktion (12). Die Ausprägung der Symptome geht dabei oft mit dem Schweregrad der Grunderkrankung einher, wobei schwere Symptome mit einer geringen Belastbarkeit sich negativ auf den Outcome der PatientInnen auswirken (13,14).

1.2.1 Definition PH bei LHD

Die hämodynamische Definition der PH bei LHD entspricht der, bereits oben erwähnten, postkapillären PH, nämlich $mPAP > 20 \text{ mmHg}$ und $PAWP > 15 \text{ mmHg}$ bei einem $PVR \leq 2 \text{ WU}$, gemessen mittels Rechtsherzkatheter. Bei normaler systolischer Pumpfunktion des linken Ventrikels in der Echokardiographie entspricht dies auch der hämodynamischen Definition des HFpEF (15).

1.2.2 Epidemiologie

Während die genaue Prävalenz einer PH assoziiert mit einer linksventrikulären Dysfunktion weiterhin unklar ist, (13,16) geht man heutzutage davon aus, dass es sich bei der HFpEF um eine systemische Erkrankung handelt, welche häufig im Zusammenhang mit anderen Komorbiditäten auftritt (17). Die Prävalenz einer PH im Zusammenhang mit einer chronischen Herzinsuffizienz steigt bei systolischer Dysfunktion auf bis zu 60 %, bei diastolischer Dysfunktion liegt diese sogar bei 70 % (18-20)

Die HFpEF, als diastolische Dysfunktion des Herzens, ist, wie bereits erwähnt, mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert (21). Zu der Risikogruppe einer HFpEF-assoziierten PH zählen vor allem ältere, weibliche PatientInnen mit mikrovaskulären Erkrankungen der Herzkranzgefäße. Zusätzlich können auch chronische Nierenerkrankungen und/oder eine COPD vorliegen (12). Andere Risikofaktoren wie die Adipositas, VHFA, DM, Niereninsuffizienz, Anämie aber auch eine schwere systemische Hypertonie konnten ebenso in den Zusammenhang mit einer HFpEF gebracht werden (22-27).

Demgegenüber sind PatientInnen mit einer HFrEF häufig Männer im mittleren Alter, welche an einer KHK oder an einer dilatativen Kardiomyopathie leiden (12).

1.2.3 Pathogenese der PH Gruppe 2 assoziiert mit HFpEF

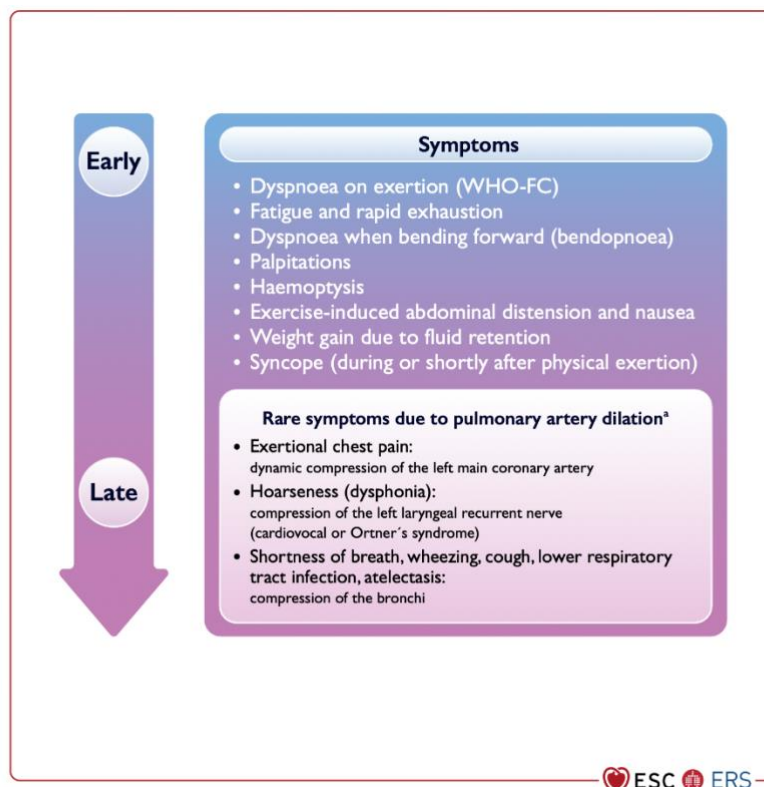
Durch die bereits genannten Risikofaktoren kann es zu Verdickungen der Myozyten sowie Fibrosierungen kommen, ebenso ist eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels möglich (12,21). Gleichermaßen kann eine belastungsabhängige Mitralklappeninsuffizienz sowie ein Verlust der Compliance des linken Atriums beim Auftreten einer PH maßgeblich beteiligt sein (2). Pathophysiologisch kommt es durch einen Druckanstieg im linken Vorhof zu einer zunehmenden Stauung und zu einem Druckanstieg im venösen, kapillaren und schlussendlich arteriellen Lungengefäßsystem, was zu einer Druckerhöhung in den Pulmonalarterien führt (12).

Ätiologien von Herzmuskelerkrankungen, welche zur Ausprägung einer HFpEF führen können, sind hypertrophe Kardiomyopathien (28-31), nicht-infiltrative und infiltrative Kardiomyopathien (28,32), Autoimmunerkrankungen (33,34), idiopathische oder erworbene endomyokardiale Fibrose (32), Speicherkrankheiten (28,32) genetische Störungen wie Muskeldystrophien (35) seltene toxische Ursachen wie Medikamente, Strahlung oder Schwermetalle sollten ebenso in Betracht gezogen werden (36,37)

1.3 Klinische Präsentation

Während die Symptome einer allgemeinen PH sich generell zu Beginn nur mit einer Belastungsdyspnoe und einer reduzierten Belastbarkeit präsentieren, (2) kommt es bei Fortschreiten der Erkrankung zu einer Zunahme und vielseitigen Ausprägung der Symptomatik. Zu den häufigen Symptomen zählen Müdigkeit, rasche Erschöpfung, eine Dyspnoe beim Vorwärtsbeugen, Palpitationen, Hämoptysen, ein belastungsinduziertes abdominelles Völlegefühl und Übelkeit, Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention sowie Synkopen. Seltene Symptome sind belastungsabhängige Brustschmerzen, das Vorliegen von Heiserkeit, Atemnot, Keuchen, Husten oder Infekte des unteren Respirationstrakts sowie Atelektasen, siehe Abbildung 1 (7).

Abbildung 1: Symptome von PatientInnen mit PH im Krankheitsverlauf (7)



Weitere klinische Präsentationen, welche auf Anzeichen einer PH hinweisen, sind in Tabelle 2 abgebildet (7).

Tabelle 2: Klinische Präsentation einer PH in PatientInnen (7)

Klinische Zeichen	
Anzeichen einer PH	<ul style="list-style-type: none"> - Zentrale, periphere oder gemischte Zyanose - Akzentuierte pulmonale Komponente des zweiten Herztons - Dritter Herzton des RV - Systolisches Herzgeräusch einer Trikuspidalinsuffizienz - Diastolisches Herzgeräusch einer Pulmonalinsuffizienz
Anzeichen, die auf eine zugrundeliegende Ursache der PH hinweisen	<ul style="list-style-type: none"> - Trommelschlägelfinger: zyanotische KHK, fibrotische Lungenerkrankung, Bronchiektasie, PVOD oder Lebererkrankung - Zyanose: PDA/Eisenmenger-Syndrom - Auskultatorische Befunde (Knistern oder Keuchen, verlängerte kapillare Wiederauffüllungsgeräusche): Lungen- oder Herzerkrankung - Folgen einer TVT, Veneninsuffizienz: CTEPH - Teleangiektasie: HHT oder SSc - Sklerodaktylie, Raynaud-Phänomen, digitale Ulzeration GERD: SSc
Anzeichen von RV-Rückwärtsversagen	<ul style="list-style-type: none"> - Erweiterte und pulsierende Jugularvenen - Abdominale Distension - Hepatomegalie - Aszites - Periphere Ödeme
Anzeichen einer RV-Vorwärtsinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> - Periphere Zyanose - Schwindel - Blässe - Kühle Extremitäten - Verlängerte Kapillarrückfüllung

Klinische Zeichen bei PatientInnen mit einer LHD sind jedoch häufig unspezifisch (z. B. Belastungsdyspnoe oder periphere Ödeme bei einer Lungenstauung oder Pleuraerguss) und erfordern weitere Abklärung (7). Generell sollte die Abklärung und Diagnose einer HFpEF rasch und ehestmöglich geschehen, um weitere Folgeerkrankungen zu vermeiden (21).

1.4 Erkennung einer PH bei Linksherzerkrankung

Um eine PH aufgrund einer Linksherzerkrankung zu erkennen, ist es nicht ausreichend, einzelne Parameter zu analysieren. Derzeit stehen Scores aus retrospektiven Studien zur Verfügung, welche jedoch nicht umfassend prospektiv validiert worden sind. Diese

beinhalten klinische und nicht-klinische Parameter, um eine Prä-Test-Wahrscheinlichkeit der Gruppe 2 anzugeben (Tabelle 3) (38-42). Zu den analysierten Parametern, welche mit einer „hohen Wahrscheinlichkeit“ für eine PH bei Linksherzerkrankung assoziiert sind, gehören unter anderem: Alter, Adipositas, vorangegangene Herzeingriffe, VHFA bei Diagnosestellung sowie Hinweise auf LHD im EKG, Echokardiographie, CPET und Herz-MRT (15). Teilweise sind diese Untersuchungen nahezu deckungsgleich mit der derzeitigen Vorgehensweise für die Diagnose einer PH (2,43) sowie der Einschätzung einer HFpEF (17).

Tabelle 3: Prä-Test-Wahrscheinlichkeit bei Linksherzerkrankung (15)

Merkmal	Hohe Wahrscheinlichkeit	Mittlere Wahrscheinlichkeit	Niedrige Wahrscheinlichkeit
Alter	> 70 Jahre	60–70 Jahre	< 60 Jahre
Adipositas, systemische Hypertonie, Dyslipidämie, Glukoseintoleranz, Diabetes mellitus	> 2 Faktoren	1–2 Faktoren	Keine
Vergangener kardialer Eingriff (chirurgische oder interventionelle Gefäß- oder Klappeneingriffe)	Ja	Nein	Nein
Vorhofflimmern	Ja	Paroxysmal	Nein
Strukturelle Linksherzerkrankung	Vorliegend	Nein	Nein
EKG	Links-schenkelblock, Linksherzhypertrophie	Geringer Links-schenkelblock	Normales EKG oder Rechtsherzbelastungszeichen

Echokardiographie	Linksatriale Dilatation, Grad > 2 Mitral-insuffizienz	Keine linksatriale Dilatation, Grad < 2 Mitral-insuffizienz	Keine linksatriale Dilatation, E/e' < 13
Kardiopulmonaler Belastungstest	Leicht erhöhte V'E/V'CO ₂ -Slope, EOv	Erhöhte V'E/V'CO ₂ -Slope oder EOv	Hohe V'E/V'CO ₂ -Slope, keine EOv
Kardiale Magnetresonanztomographie	Linksatriale Belastung oder LA/RA > 1		Keine Linksherzveränderungen

1.4.1 Der H2FPEF-Score nach Reddy et al. 2018

Die HFpEF als Form der diastolischen Herzinsuffizienz ist zwar weit verbreitet, trotzdem ist die Diagnosestellung nicht immer einfach (7,17). In den letzten Jahren gab es einen massiven Zuwachs an Möglichkeiten für invasive Untersuchungen bei PatientInnen mit belastungsabhängiger Atemnot, welche sich auch weitgehend als Goldstandard durchsetzen konnten (44-47).

Dabei zeigte sich, dass invasive Methoden zwar kostengünstig und gut anwendbar sind (48), allerdings können diese bei der großen Anzahl an PatientInnen mit Belastungsdyspnoe nicht flächendeckend durchgeführt werden. Daher gab es Überlegungen für die Einführung eines „Vortestsystems“, um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer HFpEF zu bestimmen und somit effektiv PatientInnen mit wenigen Punkten (0–1, Wahrscheinlichkeit einer HFpEF liegt bei ca. < 25 %) von jenen mit einer hohen Punkteanzahl (6–9, Wahrscheinlichkeit liegt bei > 90 %) abzutrennen, siehe Abbildung 2 (17).

In der Studie von Reddy et al. 2018 wurden dafür zwischen 2006 bis 2016 an der Mayo Clinic Rochester, Minnesota, retrospektiv 414 PatientInnen mit unklarer Dyspnoe untersucht. Ausschlusskriterien waren dabei eine EF < 50 %, signifikante Klappenvitien, arterieller Hypertonus, konstriktive Perikarditis, primäre Kardiomyopathien und Herztransplantationen. Bei den verbleibenden PatientInnen wurde eine HFpEF mittels RHK dahingehend definiert, dass deren Ruhe-PAWP \geq 15 mmHg und bei Belastung \geq 25 mmHg betrug (44,45). Eine VHFA wurde durch das EKG bestätigt und ein bestehender Diabetes

mellitus durch Antidiabetika sowie einer Plasmaglukose > 126 mg/dl (fastend) und einem HbA1c $\geq 6,5$ mg/dL erhoben. Eine arterielle Hypertonie lag vor, wenn zumindest 2 Medikamente als Therapie eingesetzt wurden. Die Laborparameter wie NT-proBNP wurden innerhalb von drei Monaten im Bezug auf die RHK-Untersuchung erhoben. Die Echokardiographie wurde anhand aktueller Guidelines durchgeführt und von KardiologInnen interpretiert (17)

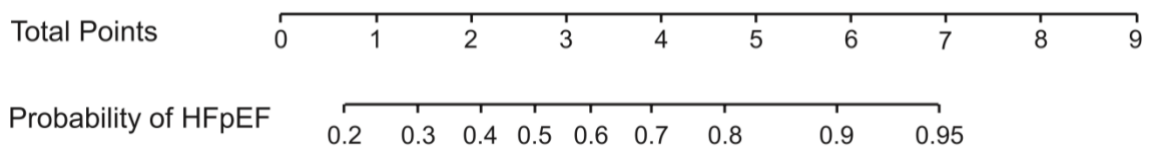
Es zeigte sich bei den klinischen, demographischen und echokardiographischen Kriterien, dass es einige Variablen gibt, welche mit einer hohen Spezifität für eine HFpEF einhergehen. So zeigte sich in einem Univarianten Modell von Reddy, dass Variablen wie Adipositas mit einem BMI > 35 kg/m² (88 % spezifisch), chronisches Nierenversagen \geq Stadium 3 (90 % spezifisch), Vorhofflimmern (99 % spezifisch), Schrittmacher (99 % spezifisch), Kardiomegalie im Thoraxröntgen (96 % spezifisch), eine leicht herabgesetzte EF von 50 % bis 54 % (96 % spezifisch), eine E/e' > 14 (89 % spezifisch), ein sPAP > 35 mmHg (86 % spezifisch), ein NT-proBNP > 450 pg/mL (85% spezifisch) unter anderem statistisch signifikant für eine HFpEF waren.

Diese und noch weitere Variablen wurden dann auch in einem multivariablen Modell untersucht, wobei sich zeigte, dass nur wenige Variablen signifikant blieben (17). Für die signifikanten Parameter im multivariablen Modell wurden je nach OR gewichtet Punkte vergeben. Dazu zählen der „BMI > 30 “ = 2 Punkte, die antihypertensive Therapie (> 2) = 1 Punkt, eine paroxysmale oder bestehende VHFA = 1 Punkt, die sPAP > 35 mmHg, geschätzt mittels Echokardiographie = 1 Punkt, das Alter > 60 Jahre = 1 Punkt und der linksventrikuläre Füllungsdruck mit Echokardiographie gemessen E/e' > 9 = 1 Punkt. Prinzipiell war bei punktebasierten H2FPEF-Scores die AUC 0,886 (CI 95% [0.789-0.941]), wohingegen bei den kontinuierlichen variablenbasierten Scores die AUC 0,910 (CI 95% [0.819-0.957]) betrug. Der „H2FPEF-Score“, bestehend aus klinischen und echokardiographischen Parametern, soll bei PatientInnen mit Belastungsdyspnoe, die Entscheidung einer invasiven RHK-Abklärung erleichtern, siehe Tabelle 4 (17).

Tabelle 4: H2FPEF-Score (17)

	Klinische Variablen	Werte	Punkte
H	Heavy (BMI)	BMI > 30 kg/m ²	2
H	Hypertensive (Hypertonie)	> 2 Antihypertensive Medikation	1
F	Atrial Fibrillation (VHFA)	paroxysmal oder persistierend	3
P	Pulmonary Hypertension (PH)	Mittels Doppler-Echokardiographie bestimmter pulmonalarterieller systolischer Druck > 35 mmHG	1
E	Elder (Alter)	Age > 60 Jahre	1
F	Filling Pressure (Füllungsdruck)	Doppler-Echokardiographie E/e' > 9	1
H2FPEF-Score			0–9

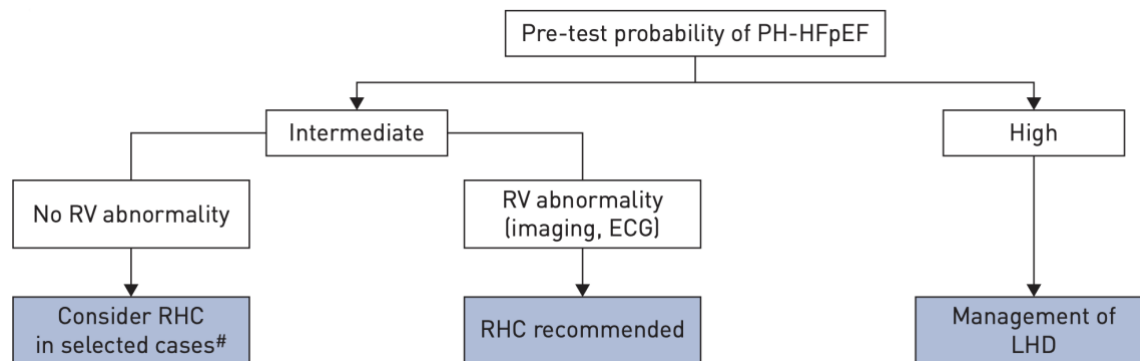
Abbildung 2: H2FPEF-Score mit Wahrscheinlichkeit einer HFpEF (17)



Dies soll behandelnden ÄrztInnen nun die Möglichkeit geben, die HFpEF-Wahrscheinlichkeit abzuschätzen und weitere Untersuchungen für die Bestätigung der Diagnose einzubeziehen (17). Für die Entscheidung einer invasiven Bestätigung der HFpEF-assoziierten PH mittels Rechtsherzkatheter sollten die bereits beschriebenen Parameter herangezogen werden, um PatientInnen mit HFpEF in die jeweilige Risikogruppe aufzuteilen (45).

Bei PatientInnen mit einer hohen Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH bei HFpEF sollte primär die Grunderkrankung, also die HFpEF, therapiert werden. Eine weiterführende Abklärung mittels Rechtsherzkatheter ist aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz nicht notwendig. Bei einer intermediären Wahrscheinlichkeit ohne rechtsventrikuläre Veränderungen ist nur in Fällen von PH-Risikofaktoren (z.B. systemische Sklerose) eine RHK empfohlen oder wenn es rechtsventrikuläre Veränderungen gibt, siehe Abbildung 3 (15).

Abbildung 3: Prätestwahrscheinlichkeit bei HFpEF PH (15)



Die Untersuchung sollte, wie bereits erwähnt, in einem spezialisierten Zentrum erfolgen (2,45,49-51). Ein zentrales diagnostisches Tool ist die Echokardiographie, die neben den strukturellen Herzveränderungen auch den Hinweis auf eine PH geben kann (7).

1.4.2 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie hat bei einer PH der Gruppe 2 insofern Bedeutung, als strukturelle linksventrikuläre Veränderungen als potenzielle Ursache für die PH aufgedeckt werden können. Dazu gehören Erkrankungen der Aorten- oder Mitralklappe, eine Vergrößerung des linken Atriums $> 4,2$ cm, eine Wölbung des atrialen Septums in das rechte Atrium, eine linksventrikuläre Dysfunktion und eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (2).

Bei der HFpEF ist die Echokardiographie von Relevanz, da es durch die diastolische Dysfunktion zu einem Anstieg des kardialen Füllungsdrucks, gemessen mittels der E/e' -Ratio im PWD und TDI kommt. Laut aktuellen HFpEF-Guidelines kann mittels eines komplizierten Scores die Diagnose eines HFpEF allein durch die Durchführung einer Echokardiographie gestellt werden (52).

Sollte dieser sehr komplizierte Score nur eine mittelgradige oder gar leichtgradige Wahrscheinlichkeit für ein HFpEF anzeigen, so ist die weitere invasive Abklärung mittels Herzkatheter indiziert (52).

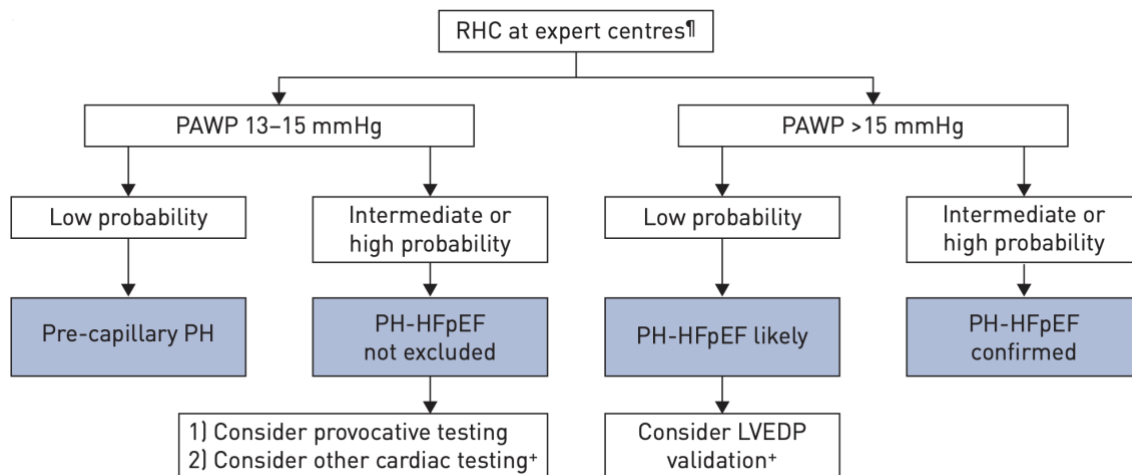
1.4.3 Rechtsherzkatheter-Untersuchung

Der Rechtsherzkatheter stellt den Goldstandard für die Diagnose einer PH dar, da hier die Drücke nicht wie in der Echokardiographie geschätzt, sondern direkt gemessen werden können (1).

Ist die Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFpEF mittels Echokardiographie nicht hoch genug, so wird eine weiterführende Untersuchung mittels Herzkatheter in Ruhe

empfohlen. Ist der PAWP > 15mmHg bzw. der LVEDP > 16mmHg, so kann die Diagnose HFpEF gestellt werden. Trifft weder noch zu, so ist eine weiterführende Untersuchung mittels Belastungs-RHK empfohlen, siehe Abbildung 4 (52).

Abbildung 4: RHK in spezialisierten Zentren (15)



Grundsätzlich sollte eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung in spezialisierten Zentren durchgeführt werden (2), um die Mortalität (0,055 %) und Morbidität (1,1 %) einer Untersuchung möglichst gering zu halten (53).

Da die PH bei HFpEF nicht immer von einer präkapillären PH eindeutig zu differenzieren ist, hat *Vachiéry et al., 2019* als diagnostische Hilfe einen Algorithmus speziell für die Fragestellung nach einer PH bei HFpEF entwickelt. In der Literatur wird zwischen einem PAWP 13–15 mmHg („grenzwertig“) und einem PAWP > 15 mmHg (erhöht) unterscheiden, da Daten darauf hinweisen, dass bereits ein PAWP > 12 mmHg über der Grenze der Norm liegt und Zeichen einer latenten HFpEF sein kann (54).

Laut dem Algorithmus, welcher 2019 vorgeschlagen wurde, kann bei einem leicht erhöhten PAWP von 13–15 mmHg und einem echokardiographisch niedrigen Risiko für ein HFpEF (Kapitel 1) von einer präkapillären PH ausgegangen werden. Sollte der PAWP bei 13–15 mmHg sein, bei jedoch gleichzeitigem intermediären bzw. hohem Risiko (Erklärung in Kapitel 1), kann eine HFpEF-assoziierte PH nicht gänzlich ausgeschlossen werden (15).

Bei diesen PatientInnen kann das Vorliegen einer latenten HFpEF mittels Belastungsuntersuchung oder „Flüssigkeitschallenge“ aufgedeckt werden. Bei beiden Manövern kommt es zu einem Anstieg des CO (entweder durch die körperliche Anstrengung oder durch vermehrt infundierte Flüssigkeit) und dadurch zu einer Mehrbelastung des linken Ventrikels, insbesondere in der Diastole. Steigt der PAWP hier bereits steil an, so kann von

einer latenten HFpEF gesprochen werden (mehr dazu siehe Belastungshämodynamik, Kapitel 1) (45,49-51). Ist der PAWP > 15 mmHg und besteht ein niedriges echokardiographisches HFpEF-Risiko, so kann eine Validierung mittels Bestimmung des LVEDP im LHK erfolgen. Bei einem intermediären oder hohen Risiko ist die HFpEF-assoziierte PH definitiv bestätigt (15). Belastungsuntersuchungen haben sich daher als wichtiges diagnostisches Mittel für RHK etabliert, um eine frühe Form der HFpEF aufzudecken (45,49-51).

1.4.4 Hämodynamische HFpEF-Definition durch Belastungs-RHK

In den derzeitigen Guidelines der European Heart Society wird postuliert, dass ein normaler PAWP bei Belastung besteht, wenn dieser $< 20-23$ mmHg (55,56) oder wenn der linksventrikuläre enddiastolische Druck < 25 mmHg beträgt (57,58).

Zusätzlich wurde auch in einer Studie mit PatientInnen unklarer Belastungsdyspnoe sowie einer vermuteten HFpEF gezeigt, dass ein PAWP bei Belastung $> 25,5$ mmHg mit einem 5,5-fachen Mortalitätsrisiko verbunden ist (59). Diese beiden Annahmen bildeten die Basis für den Cut-off von PAWP > 25 mmHg bei Belastung zur HFpEF-Diagnose. Guidelines wie Pieske et. al. 2019 (Heart Failure Association und European Society of Cardiology (ESC)) geben derzeit sogar die Empfehlung, im Rahmen einer RHK-Untersuchung auch eine Belastungsuntersuchung durchzuführen, um eine vermeintliche HFpEF zu bestätigen oder auszuschließen. Wie anhand dieser Guideline ersichtlich, ist es im Falle der Diagnose der HFpEF bereits empfohlen, selbst in unklaren Fällen, eine Belastungsuntersuchung durchzuführen (52).

1.5 Belastungsabhängige pulmonale Hypertonie

Wie bereits in der Einleitung unter Kapitel 1, Abschnitt 1 erwähnt, wurde die Belastungs-PH in den aktuellen Guidelines als Teil der Definition der pulmonalen Hypertonie wiederaufgenommen. Dies hat vor allem 2 Gründe: Erstens konnte gezeigt werden, dass die pulmonale Belastungshämodynamik in verschiedenen PatientInnenkohorten prognostisch höchst relevant ist. Zweitens konnte anhand einer rezenten systematischen Literaturanalyse gezeigt werden, dass zwar kein einzelner altersunabhängiger Cut-off bestimmt werden kann, jedoch eine mPAP/CO-Slope bei Gesunden praktisch nicht über 3 WU ansteigt (11). Das Interesse an der pulmonalen Zirkulation unter Belastung steigt weiter und laufend werden mehr und mehr Studien über dieses Thema publiziert. So wurden bereits Studien publiziert,

die sich besonders mit der Belastungs-PH und einer möglichen Definition beschäftigen (60-62). Diese sollen im nächsten Absatz genauer präsentiert werden.

1.5.1.1 Definition der Belastungs-PH

Es wurde bereits mehrfach versucht, Unterscheidungsmerkmale einer normalen und nicht-normalen hämodynamischen Reaktion bei Belastung zu finden. Da die Belastungshämodynamik vor allem mit der Belastungsintensität in Zusammenhang steht, legen neueste Definitionen der Belastungs-PH den Fokus vor allem auf die Veränderung des Verhältnisses des pulmonalen Blutflusses (gemessen mittels CO) sowie den pulmonalen Druck (mPAP) von Ruhe zur maximalen Belastung (63).

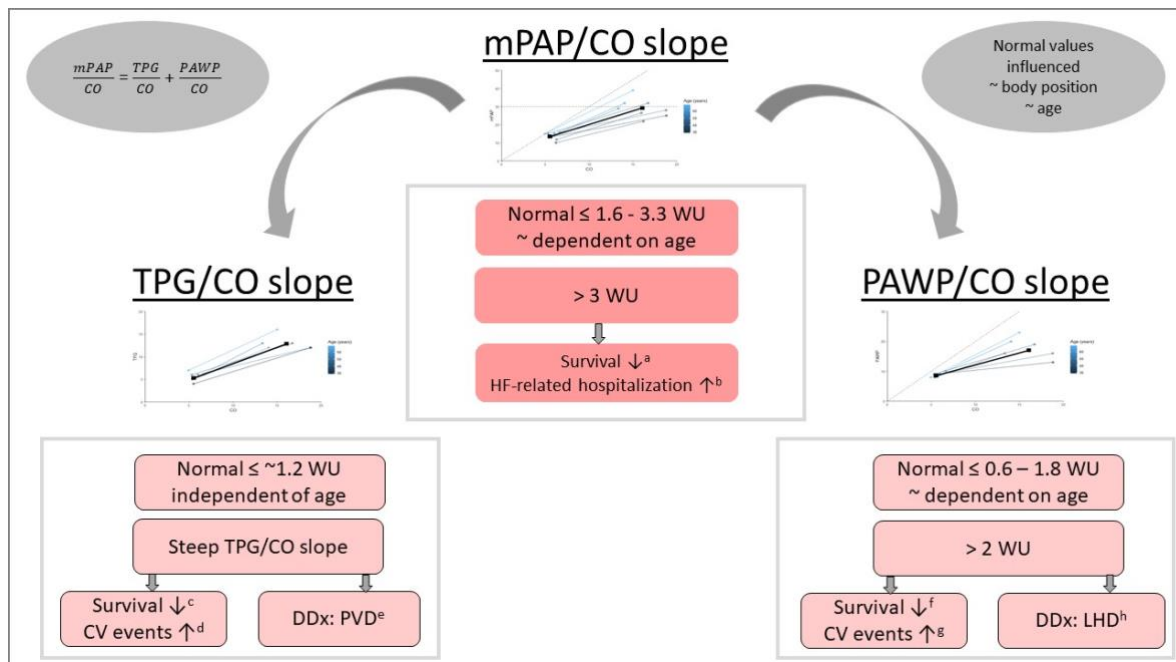
1. Pulmonale Belastungshämodynamik in Gesunden

Die pulmonale Hämodynamik bei Belastung in gesunden ProbandInnen wurde in zwei systematischen Literaturrecherchen und Metaanalysen untersucht (4,11). In der früheren Analyse von *Kovacs et al. 2009* wurden die hämodynamischen Daten von insgesamt 1187 gesunden ProbandInnen von insgesamt 47 Studien analysiert. Die Daten wurden anhand von Alter, Geschlecht, Körperposition und Belastungsstufe stratifiziert. Es wurde gezeigt, dass mPAP bei Belastung stark abhängig vom Alter und der Belastungsstufe ist. Sogar bei milder Belastung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen ProbandInnen < 50 Jahren (19 ± 5 mmHg) und ≥ 50 Jahren (29 ± 8 mmHg, $p < 0.001$) demonstriert werden. Anhand der Standardabweichung sieht man hier deutlich, dass vor allem Ältere häufig die mPAP Marke von 30 mmHg überschreiten. Zusätzlich zeigte sich, wie erwartet, dass höhere Belastungsstufen mit einem höheren Herzzeitvolumen einhergehen. Diese Daten unterstreichen die Schwierigkeiten, einen einzelnen mPAP-Wert für die Diagnose der Belastungs-PH zu verwenden (4).

In der zweiten systematischen Literaturanalyse wurde der Fokus ebenfalls auf die Normalwerte der pulmonalen Belastungshämodynamik gelegt, insbesondere auf die Druck-Fluss-Slopes. Es zeigte sich, dass die mPAP/CO-Slope, wie erwartet, stark altersabhängig ist. Bei gesunden ProbandInnen mit Durchschnittsalter von 30 Jahren war die Slope im Mittel bei $0,8 \pm 0,4$ WU, entsprechend einem oberen Limit der Norm bei 1,6 WU. Bei ProbandInnen im Durchschnittsalter von 50 Jahren $1,6 \pm 0,2$ WU (oberes Limit der Norm 2,1 WU) und bei 70-Jährigen $2,4 \pm 0,5$ WU (ULN = 3,3 WU). Diese Daten suggerieren, dass

eine mPAP/CO-Slope > 3 WU durchaus als abnormal angesehen werden kann, durchaus auch in älteren Altersgruppen (11).

Abbildung 5: Pulmonale Belastungshämodynamik bei Gesunden (11)



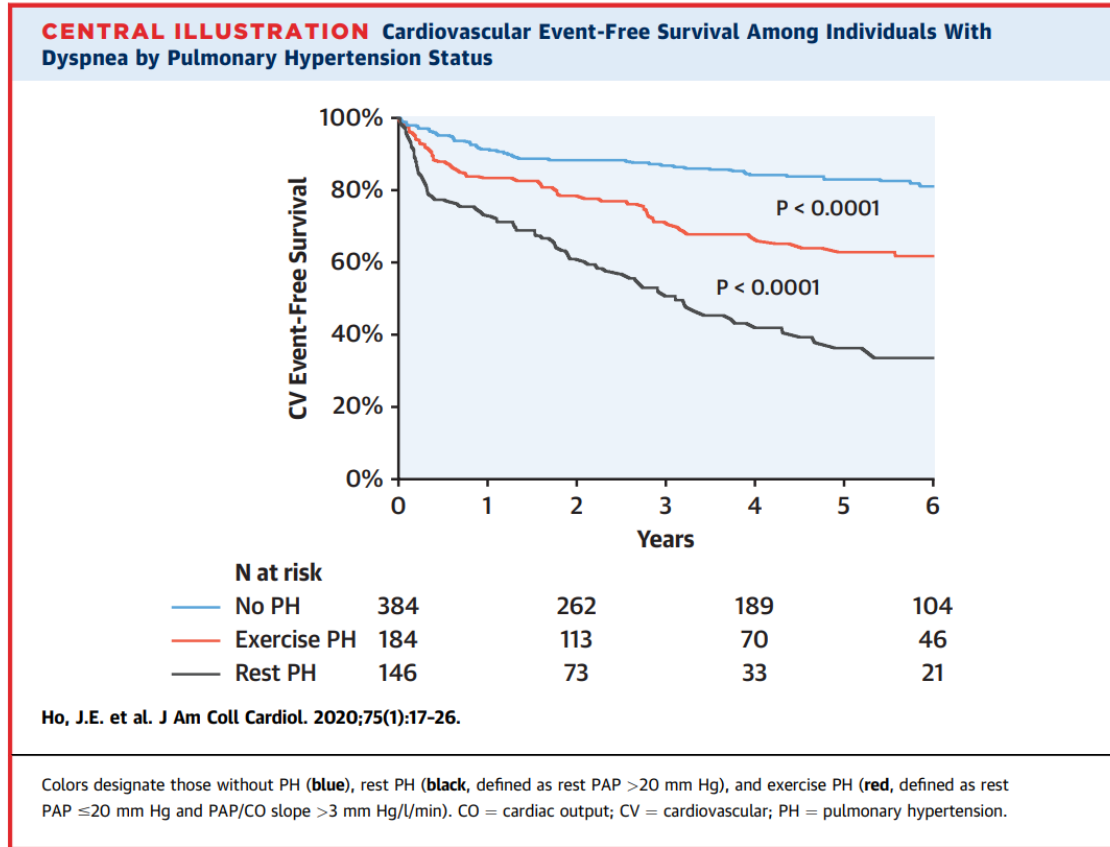
2. Prognostische Relevanz der pulmonalen Hämodynamik bei Belastung

Die bereits oben erwähnte systematische Literaturanalyse von *Zeder et al. 2022* hat sich neben den Normalwerten auch mit der prognostischen Relevanz der pulmonalen Hämodynamik während Belastung auseinandergesetzt (11).

Die mPAP/CO-Slope und CO bei Spitzenbelastung stellten sich als robuste prognostische Variablen heraus. In der derzeit größten Mortalitätsstudie über Belastungshämodynamik inkludierte *Ho et al. 2020* 714 PatientInnen mit Belastungsdyspnoe und analysierten die Assoziation zwischen Mortalität und Belastungs-PH (definiert als Ruhe mPAP ≤ 20 mmHg und mPAP/CO-Slope > 3 WU). Der primäre Endpunkt war der kombinierte Endpunkt Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Das Vorhandensein einer Belastungs-PH war mit einem 2-fach erhöhtem Risiko dieses Endpunkts assoziiert, sogar nachdem für Alter, Geschlecht, arterielle Hypertension, Herzinsuffizienz, COPD, ILD und Rauchstatus korrigiert wurde. Sogar nach Korrektur für das Vorliegen einer Ruhe-PH war die Belastungs-PH ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität. Wie man bei einer univariaten Analyse in Abbildung 6 erkennen kann, haben PatientInnen mit einer Belastungs-PH zwar ein besseres Outcome gegenüber jenen PatientInnen mit einer Ruhe-PH, aber ein schlechteres Outcome gegenüber jenen die keine PH haben. Interessanterweise

waren in dieser Studie neben der mPAP/CO-Slope, auch der PAWP/CO-Slope prognostisch signifikant (10).

Abbildung 6: Ereignisfreies kardiovaskuläres Überleben bei Personen mit Dyspnoe nach Status der pulmonalen Hypertonie (10)



In einer weiteren Publikation wurden 110 PatientInnen mit Belastungsdyspnoe und suspezierter HFpEF (aber normalen Ruhe-PAWP und normaler EF in der Echokardiographie) untersucht. Die Autoren haben den PAWP/CO-Slope mit einem cut-off von 2 WU untersucht, basierend auf einer gesunden Kontrollgruppe, wo das obere Limit der Norm bei 2 WU lag (Mittelwert $1,2 \pm$ Standardabweichung $0,4$ WU). Der PAWP/CO-Slope > 2 WU war mit einer schlechten Prognose assoziiert, definiert als kardiogener Tod, Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz oder einem erhöhtem Ruhe-PAWP bei einer Nachsorgeuntersuchung (64).

Weitere Studien bestätigen die prognostische Relevanz der pulmonalen Belastungshämodynamik. In einer Kohorte von 80 PatientInnen mit systemischer Sklerose und einem Ruhe-mPAP < 25 mmHg konnten die mPAP/CO-Slope, die TPG/CO-Slope, der Belastungs-PVR und der Belastungs-TPR ein 10-Jahres-Überleben vorhersagen, während die Ruheparameter nicht signifikant mit dem Überleben assoziiert waren (65).

In einer neuen Studie wurde gezielt die prognostische Fähigkeit der Belastungs- gegenüber der Ruhehämodynamik bei PatientInnen mit Belastungsdyspnoe untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die mPAP/CO-Slope, die PAWP/CO-Slope und die TPG/CO-Slope sowie der Peak-CO unabhängige Prädiktoren für das Überleben sind (66).

3. Früherkennung kardiopulmonaler Erkrankungen mittels Belastungsuntersuchung

Es wurde bereits in der Einleitung erwähnt, dass Belastungsuntersuchungen kardiopulmonalen Erkrankungen frühzeitig demaskieren können. Longitudinale Studien, die diese Annahme bestätigen, fehlen jedoch bis dato. Basierend auf den derzeit verfügbaren Studien scheint die PAWP/CO-Slope > 2 WU der robusteste Marker zur Aufdeckung einer postkapillären Ursache eines Druckanstiegs bei Belastung zu sein (11). Eine konkomitante Katheter- und Echokardiographiestudie konnte zeigen, dass PatientInnen mit normalem Ruhe-PAWP, aber erhöhtem PAWP bei Belastung vergrößerte LA-Volumina hatten (67). All diese Daten deuten darauf hin, dass die Belastungsuntersuchung eine frühe, in Ruhe nicht detektierbare Form einer Linksherzerkrankung demaskieren kann. Ein Nachteil der RHK ist die Invasivität und der damit verbundene Aufwand und das Risiko. Derzeit gibt es jedoch keine Daten dazu, wie gut der nicht-invasive klinische H2FPEF-Score eine solche frühe Linksherzerkrankung vorhersagen kann und mit evidenzbasierten hämodynamischen Parametern der frühen HFpEF assoziiert ist.

2 Material und Methoden

2.1 Hypothesen und Ziele

Unser Ziel ist es, herauszufinden, ob der nicht-invasive H2FPEF-Score erhöhte pulmonale Verschlussdrücke ≥ 25 mmHg bei Belastung vorhersagen kann. Die Hypothese lautet, dass der nicht-invasive, klinische H2FPEF-Score einen erhöhten pulmonalen Verschlussdruck bei Belastung vorhersagen kann.

In weiterer Folge sind sekundäre Zielgrößen, wie gut der H2FPEF-Score einen erhöhten pulmonalen Druck bei Belastung (gemessen mittels mPAP/CO-Slope und PAWP/CO-Slope) vorhersagen kann. Weitere sekundäre Fragestellungen umfassen den Zusammenhang eines erhöhten H2FPEF-Scores mit dem Überleben (Endpunkt: Mortalität) und der Belastbarkeit (Endpunkt: 6-Minuten-Gehtest (m) und Spitzenbelastung (Peak-VO₂) bei der Spiroergometrie) der PatientInnen.

2.1.1 Hauptziele

Das Hauptziel ist die Bestimmung des H2FPEF-Scores und Überprüfung wie gut dieser Score einen erhöhten PAWP bei Belastung vorhersagen kann.

2.1.2 Nebenziele

Die sekundären Ziele umfassen die Erfassung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks in Ruhe sowie bei Belastung und ihre Assoziation mit dem H2FPEF-Score. Zudem ist eine Erfassung der pulmonalen Hämodynamik in Ruhe sowie bei Belastung geplant, welche mittels mPAP/CO-Slope und PAWP/CO-Slope gemessen und mit dem H2FPEF-Score in Verbindung gebracht werden. Darüber hinaus ist eine Erfassung von Mortalität und Belastbarkeit in Assoziation mit dem H2FPEF-Score geplant. Die Belastbarkeit wird mittels 6MWT sowie Peak-VO₂ gemessen.

2.2 Einschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien der Primärstudie

In die Primärstudie eingeschlossen sind PatientInnen im Alter von 18–100 Jahren mit einer Belastungs-RHK-Untersuchung, welche in Ruhe und zumindest in einer Belastungsstufe erfolgt sind. Zusätzlich muss +/- 100 Tage zum Zeitpunkt des Rechtsherzkatheters eine Echokardiographie durchgeführt worden sein und alle Parameter für die Berechnung des H2FPEF-Scores müssen vollständig vorliegen.

2.2.2 Ausschlusskriterien der Primärstudie

Ausschlusskriterien der Primärstudie sind zum einen ein $mPAP \geq 25$ mmHg in Ruhe, fehlende Rechtsherzkatheterdaten oder fehlende Echokardiographiedaten im angegebenen Zeitraum von 100 Tage vor oder nach dem Rechtsherzkatheter. Zudem werden auch PatientInnen mit einem fehlenden H2FPEF-Score nicht in der Studie berücksichtigt.

2.3 Methoden der Diplomarbeit

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Datenanalyse.

Bei den PatientInnen wurde standardisiert Labordiagnostik, NYHA-Klassifizierung, Elektrokardiographie, Throaxröntgen, Lungenfunktionsdiagnostik und Blutgase sowie eine Echokardiographie durchgeführt. Für unser PatientInnenkollektiv war vor allem die Belastungsrechtsherzkatheter Untersuchung von Bedeutung, diese wird im Folgenden detailliert dargestellt.

2.3.1 Rechtsherzkatheter

Bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung wird ein Swan-Ganz-Katheter (Baxter) durch die VJI eingeführt und die pulmonalen Drücke werden bei Spontanatmung über mehrere Atemzyklen in Ruhe und bei Belastung kontinuierlich gemessen. Folgende Messwerte werden dabei erhoben:

Der sPAP, dPAP, PAWP, mPAP, RAP sowie der CO. Das Herzzeitvolumen wird mittels Thermodilution bestimmt, wobei man den Durchschnitt von mindestens drei Messungen bildet. Der PVR wird als $(mPAP - PAWP) / CO$, der TPR als $mPAP / CO$ und der TPG als $mPAP - PAWP$ erfasst.

Die Slopes (mPAP/CO-Slope, PAWP/CO-Slope sowie TPG/CO-Slope) werden berechnet, indem man die Differenz des jeweiligen Wertes (mPAP, PAWP oder TPG) in Ruhe und bei maximaler Belastung durch die Differenz des CO (in Ruhe und bei maximaler Belastung) dividiert. Die Slopes werden prinzipiell nur berechnet, wenn die Ruhe und Belastungsuntersuchung in der gleichen Position durchgeführt worden sind (63,68).

2.3.2 Belastungsrechtsherzkatheter

Es gibt zurzeit zwar keine großen Studien, welche das Risiko eines Belastungsrechtsherzkatheters untersuchten, dennoch wird ein erhöhtes Risiko gegenüber der Rechtsherzkatheter-Untersuchung in Ruhe als nicht signifikant betrachtet. Prinzipiell

sollte zuvor eine Ruheuntersuchung durchgeführt werden, um auch Nutzen und Risiko abzuwägen (63).

Die belastungsabhängigen RHK-Untersuchungen an den PatientInnen wurden auf einem Fahrradergometer in liegender Position durchgeführt, wobei es alle 2 Minuten zu einer 25-Watt-Steigerung kam und in jedem Belastungsniveau hämodynamische Messungen getätigt wurden (65).

2.3.2.1 PAWP und CO

Da der absolute PAWP während Belastung und die PAWP/CO-Slope für die Unterscheidung einer prä- und postkapillären PH herangezogen werden, sind diese Werte von besonderer Wichtigkeit. Die häufigsten Probleme stellen dabei ein unvollständiger oder zu fest aufgeblasener Ballon dar, wodurch es zu einer Verfälschung des PAWP kommen kann (63). Für die Messung des CO während einer RHK ist die Fick'sche Methode der Goldstandard, bei welcher der direkte Sauerstoffverbrauch gemessen wird. Andere inerte Gase basierend auf dem gleichen Fick'schen Prinzip sind bis dato nicht wirklich verlässlich (2). Die Thermodilution als Messverfahren kann ebenso verwendet werden, da die Werte in Ruhe und bei Belastung zuverlässig sind. (63).

2.3.2.2 Zero Reference

Wie bereits bereits 2013 und 2014 in der Literatur diskutiert, gibt es ausreichend Evidenz, wie eine korrekte „Zero Reference“, auch „Nullreferenz“ genannt, bei Untersuchungen durchgeführt werden soll (69,70). In einem ERS Konsensus Statement zur pulmonalen Hämodynamik bei Belastung wurde betont, dass in der liegenden Position die Nullreferenz auf Höhe der mittleren thorakalen Ebene gesetzt werden soll für Messungen in Ruhe oder Belastung. Diese Ebene entspricht der Höhe des rechten Atriums. (70).

In der aufrechten Position ist die standardisierte Nullreferenzlinie im Schnittpunkt der midthorakalen Punktes in der Frontalebene, der 4. Intercostalraum in der Transversalebene und die mittlere Sagittalebene. Nachdem bei Belastungs- und Ruheuntersuchungen oftmals die Messungen in verschiedenen Positionen durchgeführt werden, ist es unabdingbar, eine entsprechende Nullreferenz vor jeder Messung durchzuführen (63,70).

2.3.2.3 Respiratory swings

Die „Respiratory Swings“ beschreiben atemabhängige Druckschwankungen, welche aus verschiedenen Atemparametern zusammengesetzt sind. Diese werden während eines

Atemzyklus aus der Summe des intrathorakalen Drucks sowie des transmuralen Gefäßdrucks gebildet. Der intrathorakale Druck ist dabei stark abhängig von Alter, Körperlage, Alveolardruck, Lungenvolumen, Lungencompliance oder der Atemphase (63). Es hat sich zudem gezeigt, dass der absolute Wert des intrathorakalen Drucks durch den Pleuradruck berechnet werden kann und stark mit Atemweg und parenchymatösen Lungenerkrankungen wie COPD assoziiert ist. Während es bei einer COPD zu einem Anstieg des mittleren intrathorakalen Drucks kommt, sinkt dieser bei IPF (69).

Da die „Respiratory Swings“ bei den meisten PatientInnen gering waren, konnten die end-expiratorischen und die Durchschnittswerte über 3–4 Atemzyklen für die klinische Praxis verwendet werden. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf PatientInnen mit obstruktiven Lungenerkrankungen. Da diese meist starken Abweichungen des Lungendrucks in Ruhe haben, müssen deren Werte gemittelt werden, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Dies muss auch bei Belastung bedacht werden, da es zu einer Zunahme des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz und der Atemschwingungen kommt, weswegen der Durchschnittswert über 3–4 Atemzüge erhoben werden muss (63).

2.3.2.4 Alter und Position bei Belastungsuntersuchungen

Aus der Literatur geht hervor, dass hämodynamischen Veränderungen der Lunge bei moderater Belastung auch stark altersabhängig sind. Während bei PatientInnen < 50 Jahren ein Anstieg des CO um 85 % zu sehen war, kam es bei beim TPR und PVR zu einem Abfall von 25 % sowie 12 %. PatientInnen > 50 Jahre zeigten jedoch ein anderes Belastungsmuster. Es kam dabei zu einem Anstieg des CO um ca. 70 % mit einem Anstieg des mPAP um ca. 65 %. Beim TRP und PVR gab es im Alter von 51–69 keinen signifikanten Anstieg, allerdings stieg der TPR um 17 %, bei PatientInnen \geq 70 Jahren um 17 % an, während es beim PVR keine Veränderungen gab. Bei hoher Belastung kam es zu einem Anstieg des TPR in allen Altersgruppen (71).

Es kommt somit durch die altersabhängigen Veränderungen zu einem Anstieg der mPAP/CO-Slope bei älteren PatientInnen (4,71-75). Dabei scheint vor allem der PAWP eine wichtige Rolle bei leichter Belastung zu spielen. So stieg der PAWP bei jungen PatientInnen bei leichter Belastung, jedoch nicht mehr als 15 mmHg, die 20 mmHg wurden nur selten erreicht. Im Vergleich dazu zeigten ältere PatientInnen gehäuft einen PAWP über 20 mmHg und ein ansteigendes PAWP/CO-Verhältnis (4,71).

2.3.3 Berechnung des H2FPEF-Scores nach Reddy et al. 2018.

Der beschriebene H2FPEF-Score wurde in der Datenauswertung bei der PatientInnenkohorte angewendet. Die Punkte wurden dabei wie folgt vergeben: BMI > 30 kg/m² = 2 Punkte, > 2 Antihypertensiva = 1 Punkt, eine paroxysmale oder bestehende VHFA = 1 Punkt, PH mit sPAP > 35 mmHG mittels Echokardiographie = 1 Punkt, Alter > 60 Jahre = 1 Punkt und ein Füllungsdruck mit Echokardiographie gemessen E/e' > 9 = 1 Punkt. Die Summe dieser Punkte 0–9 wurde dann als H2FPEF-Score zusammengefasst (17).

2.3.4 PAWP/CO Slope

Studien konnten zeigen, dass die PAWP/CO Slope in der Lage ist, uns zusätzliche Informationen über PatientInnen mit einer nicht diagnostizierten HFpEF sowie normalen PAWP geben kann. Es zeigte sich, dass ein Cutoff von 2 WU ideal geeignet ist, um eine Aufteilung zwischen HFpEF PatientInnen (> 2 WU) und der Kontrollgruppe (< 2WU) zu schaffen. Denn jene PatientInnen mit einer steileren PAWP/CO Slope zeigen auch eine geringere Belastbarkeit und einen schlechteren Outcome (64).

2.3.5 mPAP/CO Slope

Die mPAP/CO Slope mit einem gewählten Cutoff von 3 WU ist insofern von Bedeutung, da Studien darauf hinweisen, dass PatientInnen mit Belastungsdyspnoe und Werten der mPAP/CO Slope > 3 WU mit einem erhöhten Risiko einer kardiovaskulären Hospitalisierung und erhöhter Mortalität assoziiert sind (10).

2.4 Votum der Ethikkommission

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz für die Durchführung dieser Studie (EK-Nummer: 34-173 ex 21/22) wurde erteilt.

2.5 Statistische Auswertung

Dies ist eine retrospektive Datenanalyse. Die Baseline Variablen der PatientInnen mit erhöhtem PAWP bei Belastung (≥ 25 mmHg) und normalen oder nur gering erhöhtem mPAP (< 25mmHg) in Ruhe, gemessen mittels Rechtsherzkatheter wurden analysiert. Gruppenvergleiche anhand des maximalen PAWP (cut-off 25mmHg), des mPAP/CO slope (cut-off 3 WU) und des PAWP/CO slope (cut-off 2 WU) wurden mittels T-Test (normalverteilte Variablen), Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilt) und Chi-Quadrat-Test oder Fischers exaktem Test (kategorial) durchgeführt.

Zur Beantwortung der Frage, ob der nicht-invasive, klinische H2FPEF-Score einen erhöhten pulmonalarteriellen Verschlussdruck bei Belastung ($\geq 25\text{mmHg}$) gemessen mittels Rechtsherzkatheter vorhersagen kann, wurde mittels logistischer Regression überprüft. Zusätzlich wurde eine Receiver-operating-curve (ROC)-Analyse durchgeführt und die Area Under the Curve mit 95 % Konfidenzintervall berechnet.

Explorativ wurde der Einfluss des H2FPEF-Scores auf das Überleben untersucht. Dies wurde mittels Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Annahme der proportionalen Hazard Ratios (HR) wurde vor der Durchführung Analysen überprüft. Da bei ca. 170 PatientInnen nur eine geringe Anzahl an Events zu erwarten ist, wurden in diese Analyse keine weiteren Variablen eingeschlossen und diese ausschließlich univariat durchgeführt. Weiters wurde der Zusammenhang des H2FPEF-Scores mit der Belastbarkeit (definiert durch den peakVO₂ gemessen in der Spiroergometrie und der Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest) mittels parametrischer oder nichtparametrischer Korrelationen ermittelt. P-Werte < 0.05 wurden als signifikant beurteilt. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe IBM SPSS Statistik Software erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 PatientInnen-Auswahl

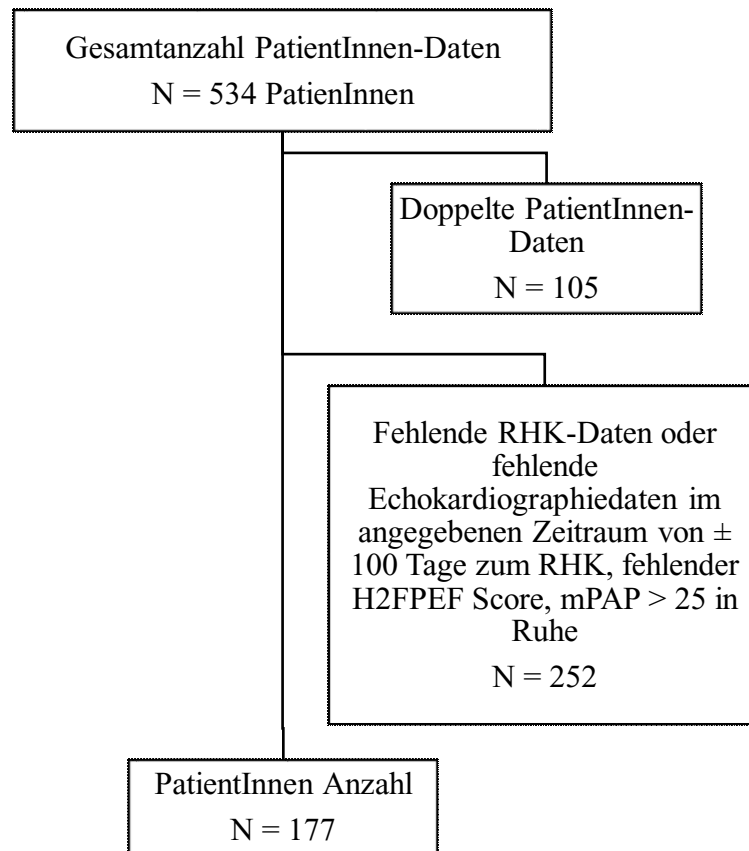
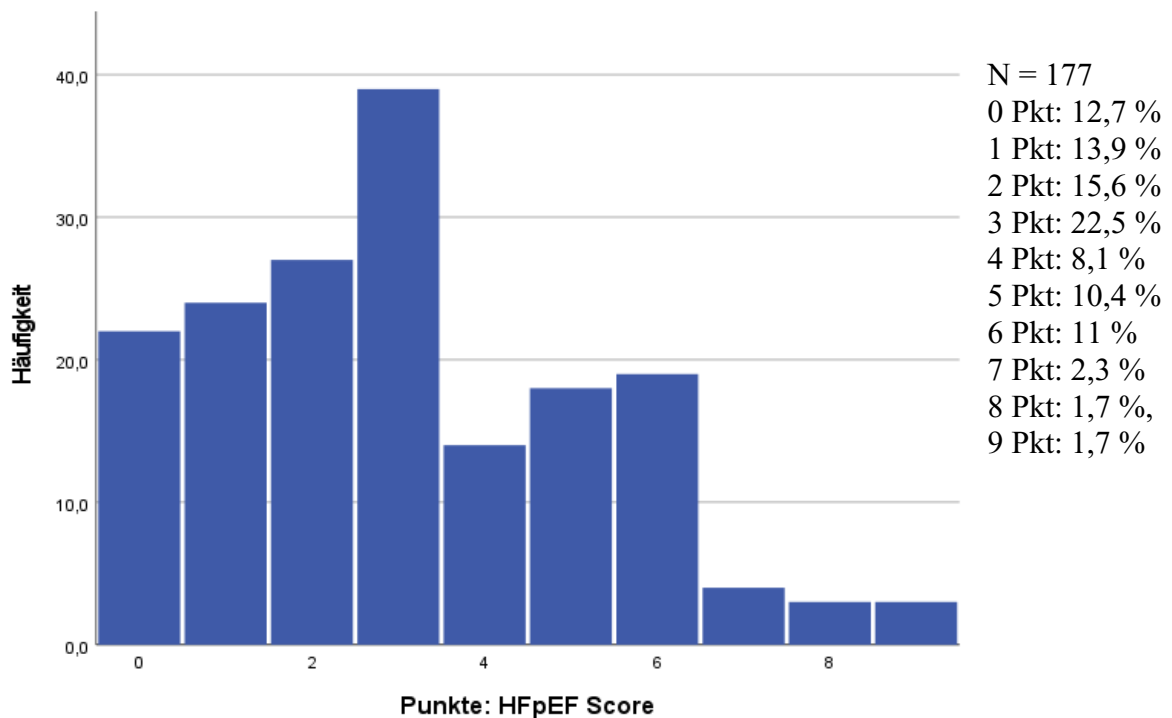


Tabelle 5: PatientInnen-Charakteristik

PatientInnen-Charakteristik		Daten
Anzahl an PatientInnen, n		177
Alter, Jahre		66 (55–74)
Geschlecht	Weiblich	109 (62 %)
	Männlich	68 (38 %)
Größe, cm		169 ± 9
Gewicht, kg		75,0 (65,0 –90,0)
BMI, kg/m ²		27,1 (23,1–30,4)
Körperoberfläche, m ²		1,9 (1,7–2,0)
FVC, %		91,7 ± 21,8
FEV1, %		86,3 (71,2–100,4)
FEV1/FVC, %		75,9 (69,8–81,4)

TLC, %		97,9 (88,0–108,4)
DLCO cSB, %		76,9 ± 22,6
DLCOcVA, %		86,7 ± 22,3
NT-proBNP, pg/ml		146 (58–527)
Gehstrecke, m		409 ± 100.1
Peak-VO₂, mL·kg⁻¹·min⁻¹		17,4 ± 5,2
COPD, Anzahl		35
TAPSE, mm		22 ± 5
H2FPEF-Score		
	SPAP, mmHg	36,2 (30,0–42,0)
	E/E' Ratio	8,9 (6,8–11,2)
	Heavy Points (0 Pkt. = 71,2 %, 2 Pkt. = 28,8 %)	
	Hypertensive Points (0 Pkt. = 42,8 %, 1 Pkt. 57,2 %)	
	Fibrillation Points (0 Pkt. = 82,7 %, 3 Pkt. 17,3 %)	
	Pulmonary Points (0 Pkt. = 43,3 %, 1 Pkt. = 56,7 %)	
	Elder Points (0 Pkt. = 39,3 %, 1 Pkt. 60,7 %)	
	Filling Points (0 Pkt. = 54,7 %, 1 Pkt. = 45,3 %)	
Kardiale Erkrankungen	Keine	57 (32,2 %)
	≥ 1 Erkrankung	120 (67,8 %)
Pulmonale Erkrankungen	Keine	140 (79,1 %)
	≥ 1 Erkrankung	37 (20,9 %)
Mortalität	Lebend	157 (87,3 %)
	Verstorben	20 (12,7 %)

Abbildung 7: Verteilung Punkte H2FPEF-Score



3.2 Hämodynamik in Ruhe und bei Belastung

Die hämodynamischen Parameter wurden bei allen N = 177 PatientInnen in Ruhe und bei maximaler Belastung erhoben, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Hämodynamik in Ruhe und Belastung

Hämodynamik in Ruhe		Daten
Herzfrequenz, bpm		71 ± 11
mSAP, mmHg		84 ± 11
mPAP, mmHg		19 (16–22)
PAWP, mmHg		8 (6–11)
RAP, mmHg		5 (4–7)
CO, l/min		4,78 (3,94–5,70)
PVR, WU		2,23 ± 0,85
CI, l/min/m ²		2,57 (2,24 + 2,94)
Hämodynamik bei Belastung		Daten
Herzfrequenz, bpm		116 ± 23
mSAP, mmHg		110 ± 21
mPAP, mmHg		41 ± 10
PAWP, mmHg		21 ± 8

CO, l/min	9,77 (6,95–13,00)
PVR, WU	1,97 (1,35–2,99)
CI, l/min/m²	5,16 (3,95–6,63)
Max. Watt	75 (50–100)
Slopes	Daten
mPAP/CO-Slope	4,76 (2,49–7,71)
PAWP/CO-Slope	2,30 (1,13–4,41)
TPG/CO-Slope	1,90 (0,92–3,42)
RAP/CO-Slope	1,58 (0,64–3,43)

3.3 Hauptziel

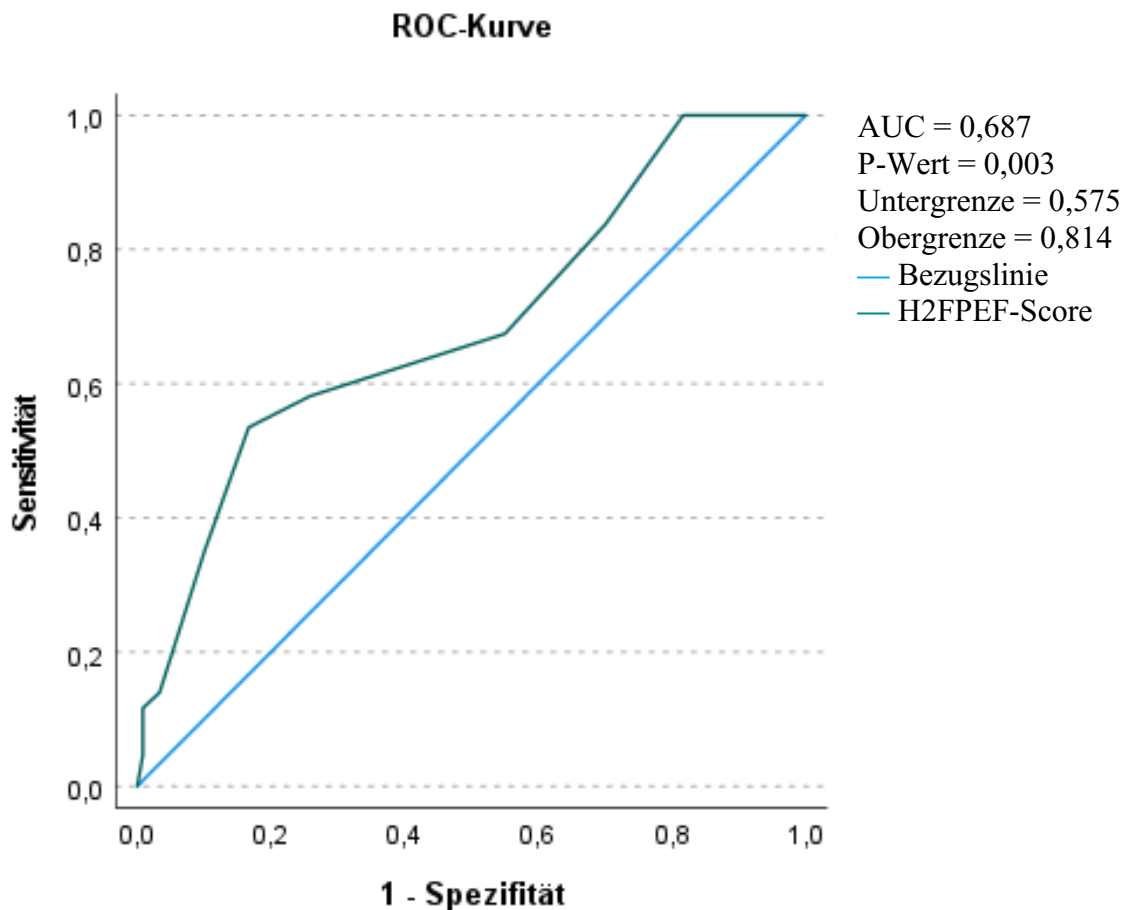
3.3.1 Kann der H2FPEF-Score einen erhöhten PAWP > 25 mmHg bei Belastung vorhersagen?

In der ROC-Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang, jedoch war die Fläche unter der Kurve eher klein mit 0,694.

Tabelle 7: Vorhersage eines PAWP max > 25 mmHg mittels H2FPEF-Score

Asymptotisches CI 95 %				
H2FPEF-Score	AUC	P-Wert	Untergrenze	Obergrenze
Total Score	0,694	0,003	0,575	0,814

Abbildung 8: ROC: Vorhersage eines PAWP max > 25 mmHg mittels H2FPEF-Score



3.3.2 Maximaler PAWP > 25 mmHg

In unserem ersten Gruppenvergleich wurden die PatientInnen anhand des maximalen PAWP bei Belastung in zwei Kohorten aufgeteilt, es wurde dafür ein Grenzwert von 25 mmHg gewählt (52). Die Auswertung der Daten zeigte, dass jene PatientInnen mit einem PAWP bei Belastung ≥ 25 mmHg, älter (71 (IQR 65–76) Jahre versus 62 (IQR 53–73) Jahre, $p < 0,001$) und adipöser (BMI 28,5 (IQR 25,9–32,4) kg/m^2 versus 26,4 (IQR 22,6–29,7) kg/m^2 , $p = 0,016$) sind, sowie ein erhöhtes NT-proBNP (113 (IQR 44–357) pg/ml versus 478 (IQR 155–1039) pg/ml , $p < 0,001$) aufweisen. Ebenso gab es beim H2FPEF-Score (3 (IQR 1–4) Punkte versus 5 (IQR 2–6) Punkte, P-Wert $< 0,001$) sowie bei der Gehstrecke signifikante Unterschiede ($414,7 \pm 103,4$ versus $368,1 \pm 87,8$) Meter, $p = 0,019$).

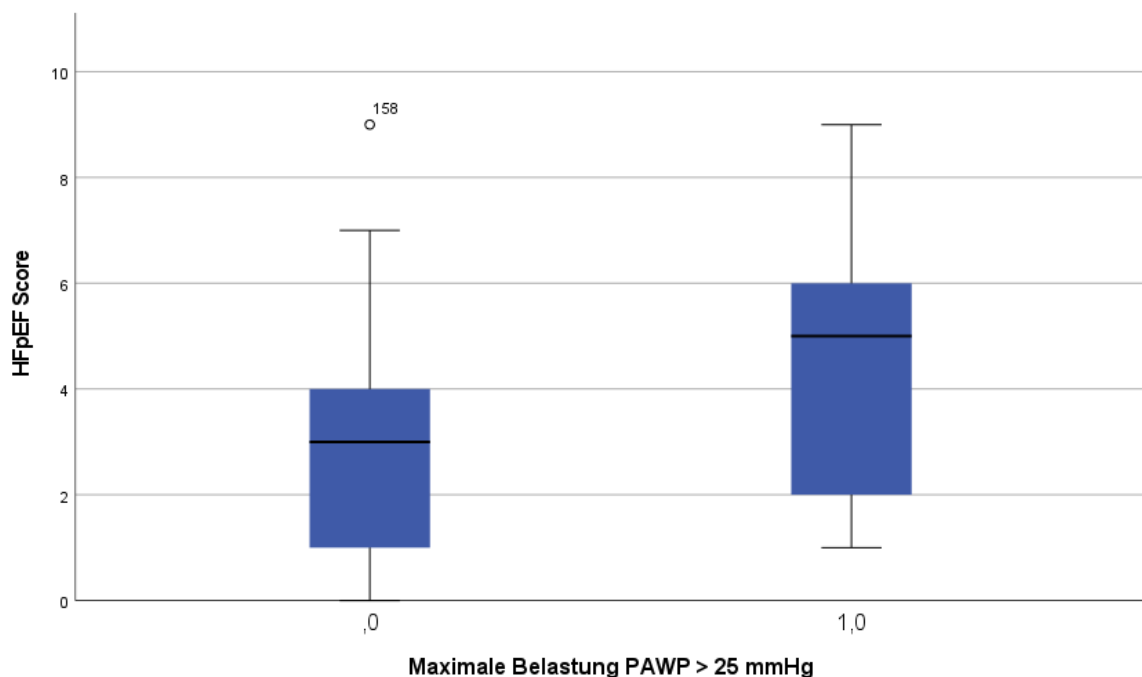
Tabelle 8: Max. PAWP Cutoff 25 mmHg

		< 25 mmHg	≥ 25 mmHg	P-Wert
Anzahl an Patientinnen		122	45	
Alter, Jahre		62 (53–73)	71 (65–76)	< 0,001
Geschlecht	Weiblich	70	32	0,074
	Männlich	52	13	
Größe, cm		170 ± 9	166 ± 9	0,026
Gewicht, kg		75,0 (64,0–90,0)	83,0 (68,0–95,0)	0,176
BMI, kg/m ²		26,4 (22,6–29,7)	28,5 (25,9–32,4)	0,016
Körperoberfläche, m ²		1,8 (1,7–2,0)	1,9 (1,7–2,0)	0,719
FVC, %		93,2 ± 21,1	89,6 ± 23,5	0,358
FEV1, %		87,3 (74,3–101,0)	83,3 (65,5–96,6)	0,275
FEV1/FVC, %		76,4 (70,0–82,0)	73,5 (69,9–79,6)	0,264
TLC, %		99,1 (87,8–110,1)	96,0 (89,0–104,3)	0,673
DLCO cSB, %		77,9 ± 23,9	76,6 ± 20,0	0,771
DLCO cVA, %		87,4 ± 23,4	86,6 ± 20,3	0,857
NT-proBNP, pg/ml		113 (44–357)	478 (155–1039)	< 0,001
RDW, %		14,1 ± 1,6	14,9 ± 2,0	0,015
Hb, g/dl		13,6 ± 1,7	12,7 ± 1,8	0,002
Kreatinin, mg/dl		1,1 ± 1,2	1,4 ± 1,9	0,239
Gehstrecke, m		414,7 ± 103,4	368,1 ± 87,8	0,019
Peak-VO2, mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		18,3 ± 5,2	14,8 ± 4,9	0,005
TAPSE, mm		22 ± 5	22 ± 6	0,731
H2FPEF, Total Score		3 (1–4)	5 (2–6)	< 0,001
SPAP-Score		36,0 (29,5–41,0)	40,0 (32,0–45,0)	0,077
E/E'-Score		8,4 (6,5–10,2)	11,0 (9,0–14,9)	< 0,001
Heavy Points		0 (0–0)	0 (0–2)	0,038
Hypertensive Points		1 (0–1)	1 (1–1)	< 0,001
Fibrillation Points		0 (0–0)	0 (0–3)	0,030
Pulmonary Points		1 (0–1)	1 (0–1)	0,715
Elder Points		1 (0–1)	1 (1–1)	0,001
Filling Points		0 (0–1)	1 (0–1)	0,002
	Keine	47	7	0,005

Kardiale Erkrankungen	≥ 1	75	38	
Pulmonale Erkrankungen	Keine	97	35	0,807
	≥ 1	25	10	
Mortalität	Lebend	92	35	0,811
	Verstorben	15	5	

In Abbildung 8 kann man den erhöhten H2FPEF Score in der Gruppe der PatientInnen erkennen mit einem erhöhtem PAWP > 25.

Abbildung 9: H2FPEF-Score; PAWP Cutoff 25 mmHg



3.4 Nebenziele

3.4.1 PAWP/CO-Slope Cutoff 2 WU

In unserem zweiten Gruppenvergleich untersuchten wir die PAWP/CO-Slopes auf signifikante Unterschiede. Wir verglichen PatientInnen mit einer PAWP/CO-Slope < 2 WU und ≥ 2 WU. PatientInnen mit einem PAWP/CO slope > 2 WU sind älter (median 71 vs. 54 Jahre), mehrheitlich weiblich (63% vs 34%) und weisen eine signifikant reduzierte DLCO (Mittelwert 71% vs 84%) auf. Bei den Laborparametern war unter anderem das NT-pro-BNP erhöht (359 vs. 69 pg/ml) und der Hb (13 vs. 13,9 mg/dl) erniedrigt. Die Belastbarkeit

ist signifikant eingeschränkt, erkennbar an der reduzierten peakVO₂ (14,9 vs. 19,5 ml/kg/min) und Gehstest (370 vs. 443 m).

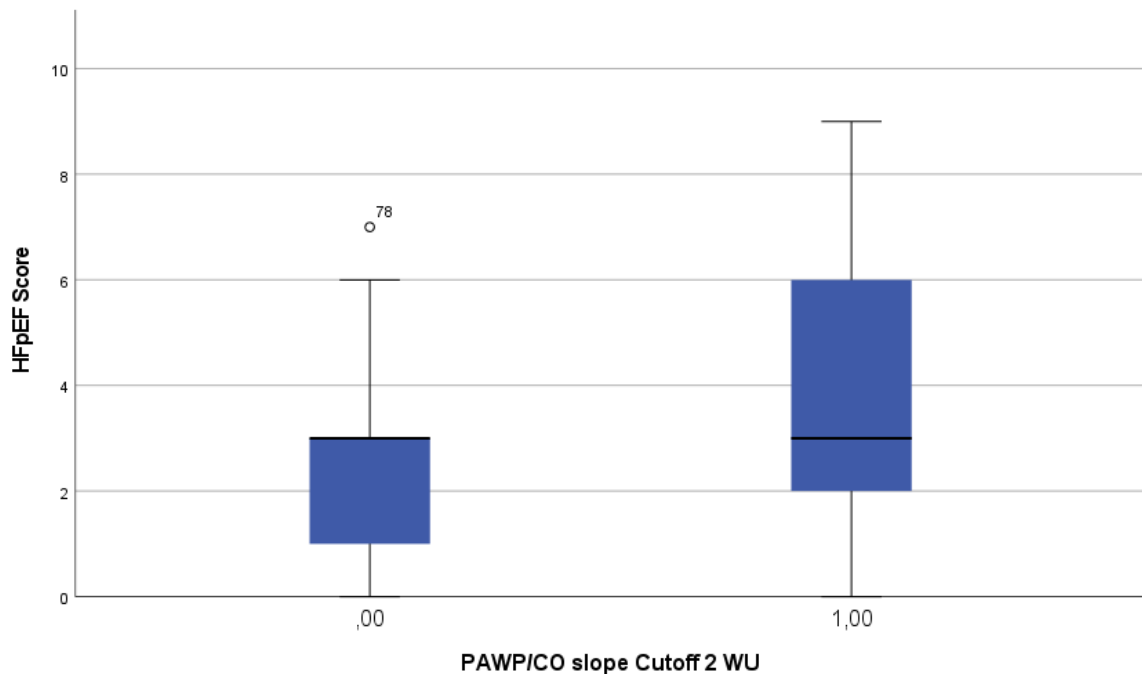
Tabelle 9: PAWP/CO-Slope: Cutoff 2 WU

		< 2 WU	≥ 2 WU	P- Wert
Anzahl an Patientinnen		69	89	
Alter, Jahre		58 (48–68)	71 (63–76)	< 0,001
Geschlecht	Weiblich	34	63	0,006
	Männlich	35	26	
Größe, cm		171 ± 8	167 ± 8	0,011
Gewicht, kg		78,0 (65,0–92,0)	74,0 (64,0–89,0)	0,240
Körperoberfläche, m ²		1,9 (1,7–2,1)	1,8 (1,7–2,0)	0,075
BMI, kg/m ²		26,8 (23,7–30,4)	27,5 (22,8–30,2)	0,985
FVC, %		96,5 ± 17,3	88,6 ± 24,8	0,024
FEV ₁ , %		91,3 (83,0–103,0)	79,9 (62,9–95,5)	< 0,001
FEV ₁ /FVC, %		78,5 (73,0–83,0)	73,3 (67,2–79,1)	0,002
TLC, %		96,4 (88,0–106,0)	98,3 (84,0–110,7)	0,607
DLCO cSB, %		84,1 ± 21,3	71,0 ± 23,0	< 0,001
DLCO cVA, %		92,5 ± 22,2	82,0 ± 22,7	0,006
NT-proBNP, pg/ml		69 (31–198)	359 (138–989)	< 0,001
RDW, %		13,8 ± 1,5	14,6 ± 1,9	0,003
Hb, g/dl		13,9 ± 1,6	13,0 ± 1,7	0,001
Kreatinin, mg/dl		1,1 ± 1,0	1,3 ± 1,7	0,292
Gehstrecke, m		443,4 ± 91,5	370,2 ± 91,6	< 0,001
Peak-VO ₂ , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		19,5 ± 4,9	14,9 ± 4,6	< 0,001
TAPSE, mm		23 ± 5	21 ± 5	0,002
H2FPEF, Total Score		3 (1–3)	3 (2–6)	< 0,001
SPAP-Score		36,0 (29,0–41,0)	38,0 (31,0–44,5)	0,053
E/E'-Score		7,9 (6,4–9,6)	9,2 (7,7–12,2)	0,022
Heavy Points		0 (0–2)	0 (0–2)	0,739
Hypertensive Points		1 (0–1)	1 (0–1)	0,085
Fibrillation Points		0 (0–0)	0 (0–3)	< 0,001
Pulmonary Points		1 (0–1)	1 (0–1)	0,123

Elder Points		0 (0–1)	1 (1–1)	< 0,001
Filling Points		0 (0–1)	1 (0–1)	0,094
Kardiale Erkrankungen	Keine	27	22	0,052
	≥ 1	42	67	
Pulmonale Erkrankungen	Keine	58	66	0,133
	≥ 1	11	23	

In Abbildung 9 kann man den erhöhten H2FPEF Score in der Gruppe der PatientInnen erkennen mit einer erhöhten PAWP/CO slope > 2 WU.

Abbildung 10: H2FPEF-Score; PAWP/CO-Slope Cutoff 2 WU



3.4.2 mPAP/CO-Slope Cutoff 3 WU

Im nächsten Gruppenvergleich untersuchten wir die PatientInnen anhand der mPAP/CO-Slope und teilten die Gruppe mit einem Grenzwert von 3 WU in zwei Kohorten. PatientInnen mit einem erhöhtem mPAP/CO slope > 3 WU sind älter (69 vs. 57 Jahre), mehrheitlich weiblich (38% vs. 26%), sind kleiner (168 vs. 171cm), wiegen weniger (73 vs. 80 kg), haben eine reduzierte DLCO (71 vs. 88%). Das NT-pro-BNP ist erhöht (305 vs. 55 pg/ml). Der H2FPEF Score in der Gruppe von PatientInnen mit erhöhtem mPAP/CO slope ebenso erhöht..

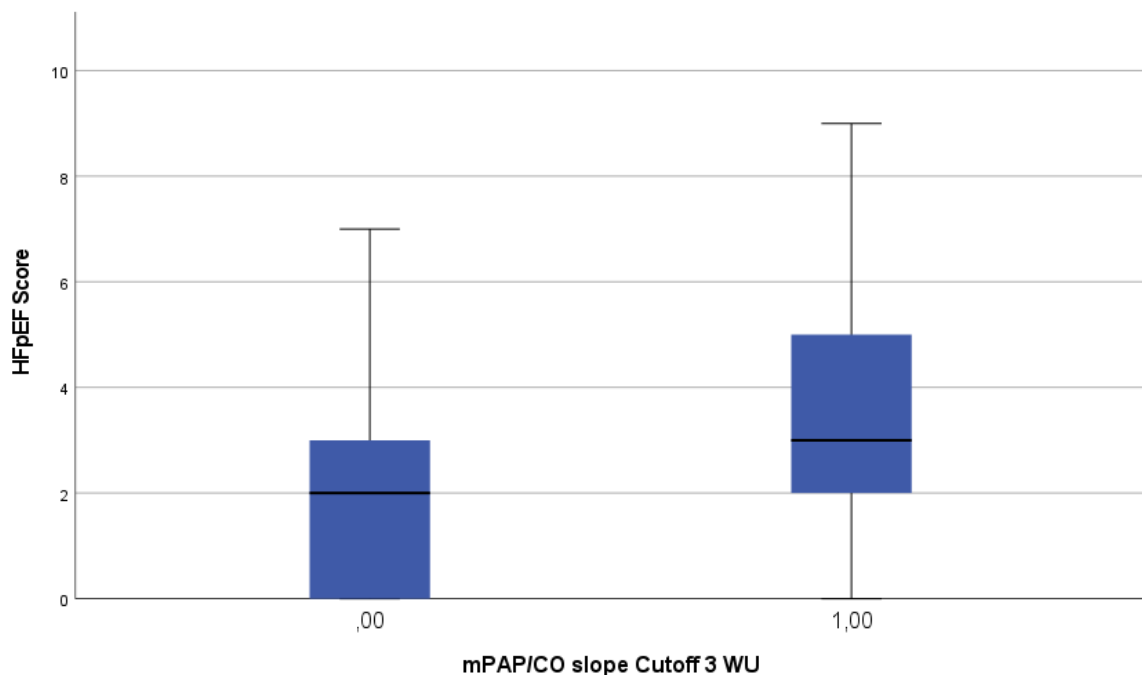
Tabelle 10: mPAP/CO-Slope Cutoff 3 WU

		< 3 WU	3 WU	P-Wert
Anzahl an Patientinnen		51	117	
Alter, Jahre		57 (45–67)	69 (60–76)	< 0,001
Geschlecht	Weiblich	26	38	0,026
	Männlich	25	79	
Größe, cm		171 ± 8	168 ± 8	0,007
Gewicht, kg		80,0 (67,0–95,0)	73,0 (64,0–89,0)	0,035
Körperoberfläche, m ²		1,9 (1,8–2,1)	1,8 (1,7–2,0)	0,009
BMI, kg/m ²		27,1 (23,1–30,7)	26,8 (22,7–30,1)	0,625
FVC, %		96,8 ± 16,7	88,9 ± 23,4	0,031
FEV1, %		94,0 (83,3–102,8)	80,9 (65,0–95,5)	< 0,001
FEV1/FVC, %		79,4 (73,0–83,3)	73,9 (66,7–79,1)	0,001
TLC, %		99,7 (87,8–109,2)	96,9 (89,0–107,4)	0,947
DLCO cSB, %		88,6 ± 19,3	71,0 ± 22,9	< 0,001
DLCO cVA, %		96,2 ± 19,3	82,2 ± 23,5	< 0,001
NT-proBNP, pg/ml		55 (29–126)	305 (122–809)	< 0,001
RDW, %		13,8 ± 1,4	14,5 ± 1,9	0,019
Hb, g/dl		13,9 ± 1,9	13,2 ± 1,7	0,219
Kreatinin, mg/dl		1,1 ± 1,2	1,2 ± 1,5	0,513
H2FPEF, Total Score		2 (0–3)	3 (2–5)	< 0,001
SPAP-Score		31,0 (26,0–37,0)	39,0 (34,0–45,0)	< 0,001
E/E'-Score		8,6 (6,4–9,3)	9,2 (7,0–12,2)	0,019
Heavy Points		0 (0–2)	0 (0–2)	0,777
Hypertensive Points		0 (0–1)	1 (0–1)	0,009
Fibrillation Points		0 (0–0)	0 (0–0)	0,001
Pulmonary Points		0 (0–1)	1 (0–1)	< 0,001
Elder Points		0 (0–1)	1 (0–1)	< 0,001
Filling Points		0 (0–1)	1 (0–1)	0,082
Gehstrecke, m		438,0 ± 89,9	380,6 ± 99,2	0,002
Peak-VO ₂ , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹		19,2 ± 5	16,1 ± 4	0,003
TAPSE, mm		24 ± 6	21 ± 5	< 0,001
	Keine	25	27	< 0,001

Kardiale Erkrankungen	≥ 1	26	90	
Pulmonale Erkrankungen	Keine	42	90	0,430
	≥ 1	9	27	
Mortalität	Lebend	43	83	0,087
	Verstorben	3	17	

In Abbildung 10 kann man den erhöhten H2FPEF Score in der Gruppe der PatientInnen erkennen mit einer erhöhten mPAP/CO Slope > 3 WU.

Abbildung 11: mPAP/CO-Slope Cutoff 3



In dieser Abbildung kann man den erhöhten H2FPEF Score in der Gruppe der PatientInnen erkennen mit einem erhöhtem mPAP/CO slope > 3 WU.

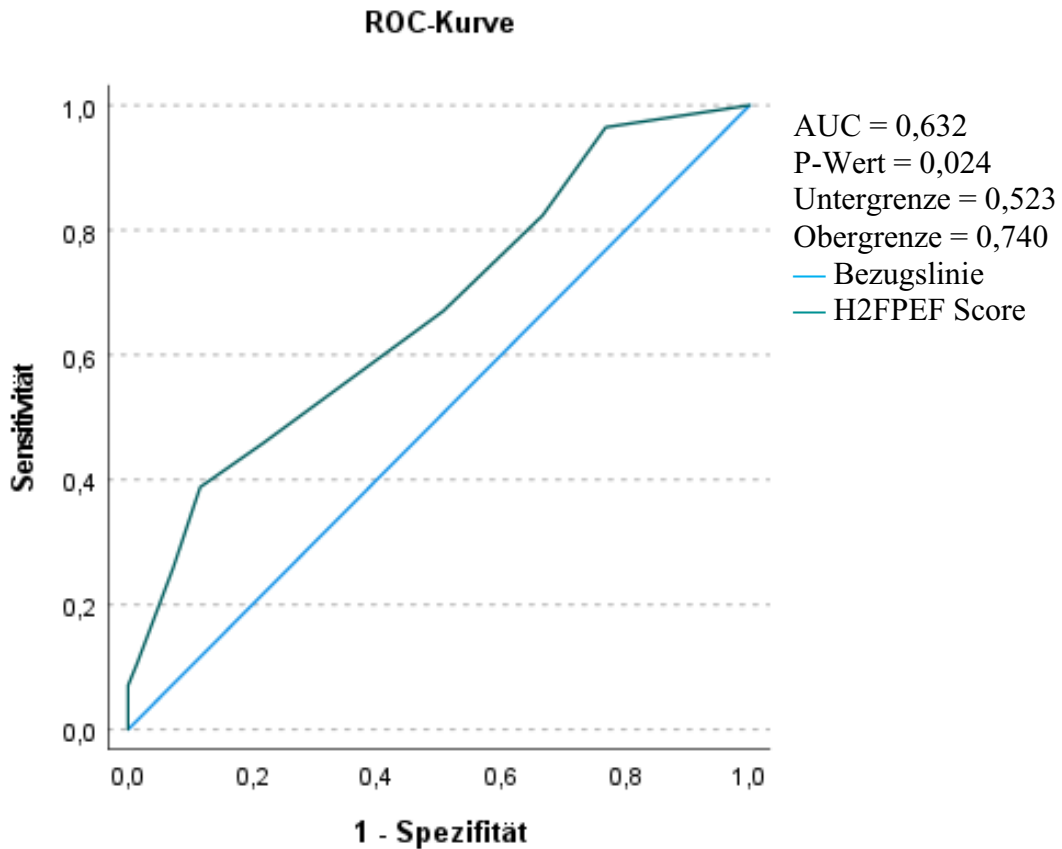
3.4.2.1 Kann der H2FPEF-Score eine erhöhten PAWP/CO-Slope > 2 WU vorhersagen?

Des Weiteren untersuchten wir, ob der H2FPEF-Score in der Lage ist, erhöhte PAWP/CO-Slope Werte > 2 WU in der PatientInnenkohorte vorherzusagen. Die AUC war zwar statistisch signifikant, aber mit 0,632 nicht aussagekräftig.

Tabelle 11: Vorhersage einer PAWP/CO-Slope > 2 WU mittels H2FPEF-Score

Asymptotisches CI 95 %				
H2FPEF-Score	AUC	P-Wert	Untergrenze	Obergrenze
Total Score	0,632	0,024	0,523	0,740

Abbildung 12: Vorhersage einer PAWP/CO-Slope > 2 WU mittels H2FPEF Score



3.4.2.2 Kann der H2FPEF-Score einen erhöhten PAWP-Ruhe > 15 mmHg vorhersagen?

Bei einer weiteren Analyse untersuchten man, ob der HFpEF Score einen Ruhe-PAWP von > 15 mmHg bei unserern PatientInnen vorhersagen kann. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang in der ROC-Analyse.

Tabelle 12: Vorhersage eines PAWP-Ruhe > 15 mmHg mittels H2FPEF-Score

Asymptotisches CI 95 %				
H2FPEF-Score	AUC	P-Wert	Untergrenze	Obergrenze
Total Score	0,650	0,309	0,322	0,978

3.4.3 Korrelationen

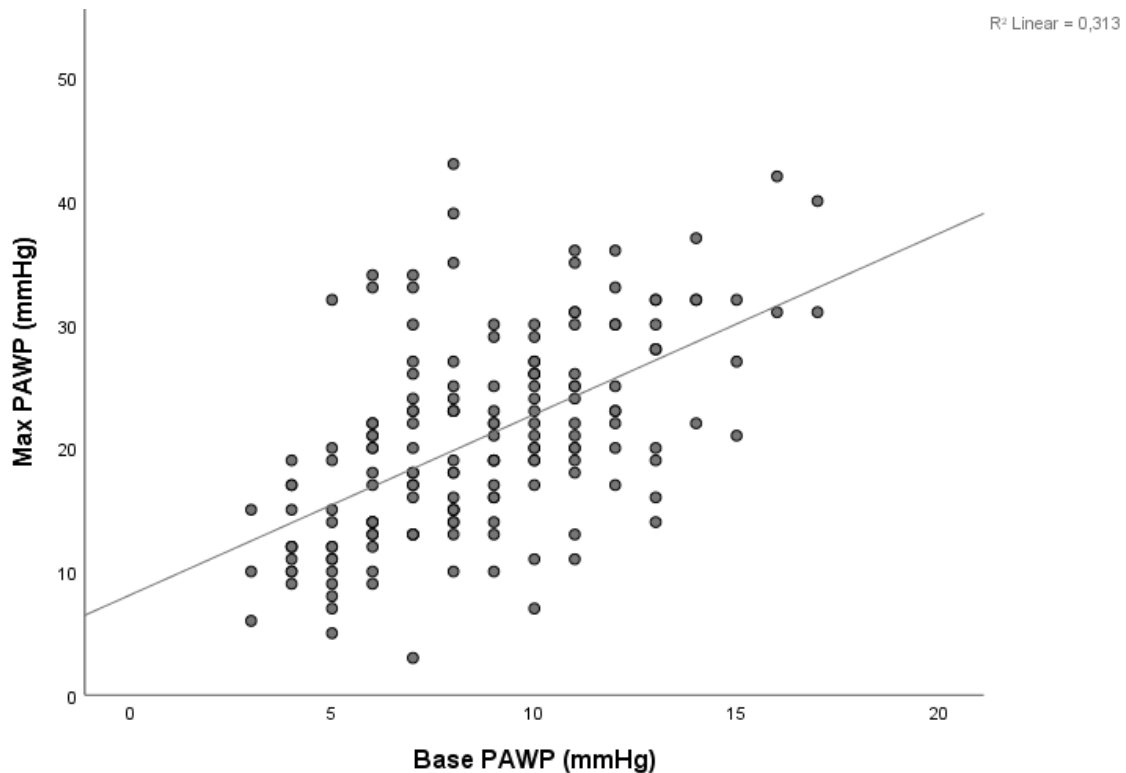
3.4.3.1 Ruhe und Belastungs PAWP sowie H2FPEF-Score

In Korrelationsanalysen untersuchten wir, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ruhe PAWP und Belastungs PAWP gibt.

Tabelle 13: Korrelationen Ruhe und Belastungs PAWP

Ruhe und Belastungs PAWP	Korrelationskoeffizient	0,561
	Sig. (2-seitig)	<0,001

Abbildung 13: Korrelationen Ruhe PAWP und Belastungs PAWP



Es zeigte sich bei dem Ruhe PAWP und Belastungs PAWP eine signifikant ($p = <0,001$) positive Korrelation ($r = 0,561$).

Des weiteren untersuchten wir auch ob Korrelationen zwischen H2FPEF Score und Belastungs- bzw. Dyspnoeparametern bestehen. Hier zeigten einige Werte signifikante positive, aber auch negative Korrelationen (Siehe Tabellen 17 und 18).

Tabelle 14: Korrelationen des H2FPEF-Scores mit Belastungs-, Dyspnoe- und Echoparametern

O2 Ruhe	Korrelationskoeffizient	-0,161
	Sig. (2-seitig)	0,051
O2 6 Minuten	Korrelationskoeffizient	-0,013
	Sig. (2-seitig)	0,877
BORG Ruhe	Korrelationskoeffizient	0,067
	Sig. (2-seitig)	0,403
BORG 6 Minuten	Korrelationskoeffizient	0,269
	Sig. (2-seitig)	0,001
Herzfrequenz Ruhe	Korrelationskoeffizient	-0,106
	Sig. (2-seitig)	0,204
Herzfrequenz 6 Minuten	Korrelationskoeffizient	-0,219
	Sig. (2-seitig)	0,792
Echo EF	Korrelationskoeffizient	0,044
	Sig. (2-seitig)	0,845
Echo E/E'	Korrelationskoeffizient	0,585
	Sig. (2-seitig)	< 0,001
Echo TAPSE	Korrelationskoeffizient	-0,126
	Sig. (2-seitig)	0,103
NT-proBNP	Korrelationskoeffizient	0,495
	Sig. (2-seitig)	< 0,001

Tabelle 15: Korrelationen des H2FPEF-Scores mit Slopes und Belastungsparametern

PAWP/CO-Slope Cutoff 2 WU	Korrelationskoeffizient	0,297
	Sig. (2-seitig)	< 0,001
mPAP/CO-Slope Cutoff 3 WU	Korrelationskoeffizient	0,375
	Sig. (2-seitig)	<0,001
RuhePAWP Cutoff 15 mmHg	Korrelationskoeffizient	0,085
	Sig. (2-seitig)	0,264
Max. PAWP Cutoff 25 mmHg	Korrelationskoeffizient	0,290
	Sig. (2-seitig)	< 0,001
TPG/CO-Slope	Korrelationskoeffizient	0,151
	Sig. (2-seitig)	0,059
RAP/CO-Slope	Korrelationskoeffizient	0,421
	Sig. (2-seitig)	< 0,001
Peak-VO2 max.	Korrelationskoeffizient	-0,222
	Sig. (2-seitig)	0,023
Peak-VO2, % pred.	Korrelationskoeffizient	-0,008
	Sig. (2-seitig)	0,939
Gehstrecke	Korrelationskoeffizient	-0,426
	Sig. (2-seitig)	< 0,001
Wattanzahl	Korrelationskoeffizient	-0,366
	Sig. (2-seitig)	< 0,001

3.4.4 Mortalitätsanalysen

3.4.4.1 Assoziation hämodynamischer Variablen und Mortalität

Ingesamt sind 20 PatientInnen mit einer medianen Zeit bis zum Event von 4,1 Jahren (IQR 2 – 6,6). Die mediane Zeit bis zum Tod 2,6 Jahre (IQR 1,2 – 4).

Bei einer univariaten Cox-Regression mit Assoziation der hämodynamischen Variablen sowie der Mortalität zeigte sich nur beim TPG (HR: 1,20, 95%CI [1,07–1,36], P-Wert = 0,002) in Ruhe und bei Belastung beim CO (HR: 0,88, 95%CI [0,78–0,99], P-Wert = 0,041) eine statistische Signifikanz.

Bei den Slopes war lediglich die TPG/CO-Slope (HR: 1,16, 95%CI [1,04–1,29], P-Wert = 0,010) signifikant. Bei den prädefinierten Cut-offs war die PAWP/CO-Slope > 2 WU (HR: 4,07, 95%CI [1,35–12,32], P-Wert = 0,013) sowie die mPAP/CO-Slope > WU (HR: 3,99 95%CI [1,14–13,95], P-Wert 0,030) statistisch signifikant.

Tabelle 16: Univariate Cox-Regressionen: Assoziation hämodynamischer Variablen und Mortalität

Hämodynamische Variable	HR (95 % CI)	P-Wert
Ruhe		
mPAP	1,15 (0,99–1,31)	0,054
PAWP	0,92 (0,70 –1,07)	0,263
CO	0,89 (0,63–1,28)	0,548
RAP	0,84 (0,69–1,03)	0,088
TPG	1,20 (1,07–1,36)	0,002
TPR	1,35 (0,99–1,83)	0,055
Maximale Belastung		
mPAP	1,02 (0,98–1,07)	0,356
PAWP	0,99 (0,94–1,05)	0,734
CO	0,88 (0,78–0,99)	0,041
RAP	1,03 (0,95–1,11)	0,551
TPG	1,03 (0,98–1,07)	0,225
TPR	1,19 (0,99–1,43)	0,059
Slopes		
mPAP/CO-Slope	1,06 (0,99–1,14)	0,103
PAWP/CO-Slope	1,03 (0,94–1,13)	0,486

RAP/CO-Slope	1,09 (0,97–1,25)	0,137
TPG/CO-Slope	1,16 (1,04–1,29)	0,010
Prädefinierte Cut-offs		
PAWP max > 25mmHg	0,88 (0,32–2,43)	0,807
PAWP/CO-Slope > 2 WU	4,07 (1,35–12,32)	0,013
mPAP/CO-Slope > 3 WU	3,99 (1,14–13,95)	0,030

4 Diskussion

Durch unsere Studie konnten wir zeigen, dass der nicht-invasive H2FPEF-Score durchaus in der Lage ist, einen erhöhten PAWP bei Belastung und eine erhöhte PAWP/CO-Slope mittels Rechtsherzkatheter mit mittelmäßiger Sensitivität und Spezifität vorherzusagen. Im Gegenzug dazu ist die Vorhersagekraft für die Mortalität unzureichend.

Es zeigte sich auch, dass der H2FPEF-Score als klinisches Tool verwendet werden kann, wobei er mit klassischen prognostischen Parametern einer PH sowie mit Variablen der Belastbarkeit und Dyspnoe nur mäßig korreliert.

4.1 PatientInnen-Charakteristika

Anhand der untersuchten PatientInnen kann man erkennen, dass es sich bei den 177 PatientInnen vorwiegend um ältere, weibliche PatientInnen mit einem leicht erhöhten BMI handelte. Ein ähnliches PatientInnenkollektiv gab es auch in der Studie von *Reddy et al. 2018*. Die Lungenfunktionsparameter zeigten normal bis leicht obstruktive Werte, wobei bei 35 PatientInnen eine COPD bekannt ist. Die DLCO-Werte als klassische PH-Parameter sind ebenfalls bei unserem PatientInnenkollektiv erniedrigt, was entweder im Rahmen der leichten Lungenerkrankung oder einer frühen Lungengefäßerkrankung der Fall sein kann.

Bereits in einer Studie von *Vachiéry et al. 2019* wurde beschrieben, dass bei PatientInnen mit HFpEF (76) und jenen mit einer PH aufgrund einer HFpEF (77) (eine erniedrigte DLCO) ein unabhängiger Parameter für die Mortalität ist (78).

Insgesamt handelt sich bei uns um ein relativ „gesundes“ PatientInnenkollektiv, wie anhand der doch guten Belastbarkeit ersichtlich ist. So erreichten sie im 6-Minuten-Gehtest und der Spiroergometrie im Mittel normale Leistungen.

4.2 Hämodynamik in Ruhe und bei Belastung

Es wurden bei allen PatientInnen Belastungstests über mehrere Watt-Stufen durchgeführt, um bei allen eine individuelle Maximalbelastung festzulegen. In Ruhe zeigten unsere PatientInnen einen normalen mittleren pulmonalen Druck, normalen PAWP, aber leicht erhöhten PVR.

Bei Belastung kam es, wie zu erwarten, zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des mSAP, des mPAP, des PAWP, des RAP, des CO sowie des CI, darüber hinaus kam es zu einer Abnahme des PVR. Dies ist im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur (4,71).

Die Slopes waren in unserem Kollektiv über der oberen Grenze der Norm (11), nachdem die Normalwerte für die mPAP/CO-Slope bei 3 WU (bei uns 4,76 (2,49–7,71) WU), für die

PAWP/CO-Slope bei 2 WU (bei uns 2,30 (1,13–4,41) WU) und die TPG/CO-Slope bei zirka 1,5 WU (bei uns 1,90 (0,92–3,42)) in der Literatur angegeben sind (11).

Somit kann man nahezu normale Ruhewerte und doch abnormale Belastungswerte festhalten. Zu beachten ist, dass es sich bei unserem Kollektiv nicht um ein gesundes Kollektiv handelt, sondern um PatientInnen mit Belastungsdyspnoe mit Indikation für eine weiterführende Abklärung mittels Rechtsherzkatheter.

4.3 Hauptziele

4.3.1 Vorhersagekraft des H2FPEF-Scores für die pulmonale Hämodynamik

Anhand der ROC-Analysen lässt sich festhalten, dass der H2FPEF-Score bei Belastung in der Lage ist, einen erhöhten PAWP ≥ 25 mmHg (AUC = 0,694, P-Wert = 0,003), und eine erhöhte PAWP/CO-Slope > 2 WU (AUC = 0,632, P-Wert = 0,001) mit mittelgradiger Kraft vorherzusagen. Die Driver dieser Beobachtung sind in erster Linie das Alter, $E/E' > 9$ und das Vorliegen einer art. Hypertonie.

In der von *Reddy et al. 2018* veröffentlichten Studie zeigten sich bei Belastung beim H2FPEF-Score (AUC = 0,841, P-Wert = $< 0,0001$), beim Alter (AUC = 0,704, P-Wert = $< 0,0001$), bei der $E/E' < 9$ (AUC = 0,687, P-Wert = $< 0,0001$) und den Hypertensive Points (AUC = 0,678, P-Wert = $< 0,0001$) signifikante AUCs. Interessant war, dass auch sPAP (AUC = 0,657, P-Wert = $< 0,0001$), BMI (AUC = 0,651, P-Wert = $< 0,0001$) sowie das Vorhofflimmern (AUC = 0,652, P-Wert = $< 0,0001$) durchaus eine diagnostische Bedeutung hatten, was wir in unserer Untersuchung allerdings nicht bestätigen konnten (17).

Interessant ist auch, dass der H2FPEF-Score primär für eine Ruhe-HFpEF (Ruhe PAWP > 15 mmHg) etabliert wurde, jedoch die AUC hier besonders schlecht war in unserem Kollektiv (AUC: 0,650, P-Wert = 0,309).

4.3.2 Belastungs-PAWP > 25 mmHg

Wie aus der Literatur hervorgeht, kann der PAWP bei maximaler Belastung dafür verwendet werden, zwischen PatientInnen mit nicht-kardialer Dyspnoe von solchen mit einer Dyspnoe kardialen Ursprungs zu unterscheiden (79,80).

In den derzeitigen HFpEF-Guidelines wurden die Grenzwerte für einen erhöhten Belastungs-PAWP bei 25 mmHg gesetzt (57,58) Während bei Spitzenbelastung und nicht-kardialer Dyspnoe der PAWP in der Regel < 25 mmHg bleibt, kam es bei PatientInnen mit HFpEF als typisch hämodynamische Reaktion zu einem starken Anstieg des PAWP über 25 mmHg (79,80). Diesbezüglich zeigten sich in unserem PatientInnenkollektiv 45 (25 %)

PatientInnen mit einem PAWP ≥ 25 mmHg bei maximaler Belastung, was der hämodynamischen Definition einer HFpEF entsprechen würde.

PatientInnen mit einem erhöhten PAWP waren signifikant älter, (71 vs. 62 Jahre) mit erhöhtem BMI (28,5 vs. 26,4). Ein ähnliches HFpEF-Kollektiv wurde schon mehrfach beschrieben von *Reddy et al. 2018* (17) und *Pieske et al. 2019* (52).

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, hängen die meisten Fälle einer HFpEF mit gemeinsamen Risikofaktoren und Komorbiditäten zusammen, jedoch sollten auch spezifische Ursachen nicht außer Acht gelassen werden. Das NT-proBNP war signifikant erhöht, was in unserer Kohorte primär auf die gehäuften kardialen Komorbiditäten zurückzuführen ist. Diesbezüglich sei erwähnt, dass das NT-pro-BNP auch als prognostischer Marker bei vorliegender PH verwendet wird, jedoch das NT-proBNP bei Linksherzerkrankung deutlich höher ist als bei einer PH anderer Ursache (2,81).

4.4 Nebenziele

4.4.1 PAWP/CO-Slope Cutoff 2 WU

Im Anbetracht einer alleinigen Messung des PAWP konnte von *Reeves et al. 1990* aufgezeigt werden, dass es vereinzelt bei gesunden Personen und intensivem Ergometertraining zu einem Anstieg des PAWP auf > 30 mmHg kommen kann, weshalb einzelne Parameter ohne Bezug auf die Trainingsintensität und das damit verbunden gesteigerte Herzzeitvolumen schwierig zu interpretieren sind (82).

Diesbezüglich gab es auch von *Poole et al. 2017* Bedenken, bei Belastungstest einzelne Spitzenbelastungswerte (Peak-VO₂) zu verwenden, um den PAWP zu messen (83,84). Da vor allem dem PAWP eine wesentliche Bedeutung bei der Führerkennung einer HFpEF zukommt, konnte *Eisman et al. 2017* aufzeigen, dass die PAWP/CO-Slope einen abnormalen PAWP-Anstieg, unabhängig von der Belastbarkeit und dem Herzzeitvolumen, widerspiegelt (64).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der PAWP im Verhältnis zum CO steiler ansteigt und die PAWP/CO-Slope in einer Kontrollkohorte von gesunden ProbandInnen < 2 WU ist. Die PAWP/CO-Slope scheint daher besser als der PAWP alleine geeignet zu sein, abnormale linkskardiale Drücke bei Belastung zu beschreiben. Interessant war zudem, dass die steilere PAWP/CO-Slope mit einer niedrigeren Belastbarkeit und einem schlechteren Langzeitergebnis einhergeht (64).

Dabei zeigte sich bei unseren Ergebnissen, dass von unseren 177 PatientInnen 89 eine PAWP/CO-Slope > 2 WU hatten. Die PatientInnen waren signifikant älter (71 (63–76) Jahre,

P-Wert = < 0,001), kleiner (171 ± 8 und 167 ± 8 cm, P-Wert = 0,011) und hatten signifikant erniedrigte DLCO-Werte (DLCO cSB, $84,1 \pm 21,3$ zu $71,0 \pm 23,0$, P-Wert = < 0,001 und DLCO cVA, $92,5 \pm 22,2$ zu $82,0 \pm 22,7$, P-Wert = 0,006). Des Weiteren gab es deutlich erhöhte NT-proBNP Werte (69 (31–198) und 359 (138–989) pg/ml, P-Wert = < 0,001) im Zusammenhang mit einer erhöhten PAWP/CO-Slope, was ebenfalls von *Eisman et al. 2018* beschrieben wurde. Keine nennenswerten Unterschiede gab es bei BMI sowie jenen Parametern des H2FPEF-Scores (SPAP, Gewicht, Hypertonie Medikation und PH), wohingegen der gesamte H2FPEF-Score und die E/E' erhöht waren. Die Belastungsparameter wie der Peak-VO₂ ($19,5 \pm 4,9$ und $14,9 \pm 4,6$, mL·kg⁻¹·min⁻¹, P-Wert = < 0,001) und die Gehstrecke, ($443,4 \pm 91,5$ und $370,2 \pm 91,6$ m, P-Wert = < 0,001) aber auch die TAPSE (mm: 23 ± 5 und 21 ± 5 , P-Wert = 0,002) waren signifikant erniedrigt. Dies wurde auch in der Literatur beschrieben, nämlich, dass eine steile PAWP/CO-Slope bei den PatientInnen häufig mit einer schlechteren Belastbarkeit, einem geringeren Fitnesslevel und einem schlechten klinischen Outcome verbunden ist (64). Diese Daten suggerieren, dass die PAWP/CO-Slope ein Prädiktor für eine frühe oder latente HFpEF sein könnte.

4.4.2 mPAP/CO-Slope Cutoff 3 WU

Traditionell wurde eine PH durch einen Ruhe-mPAP ≥ 25 mmHG definiert (85), bei den neueren Empfehlungen wird jedoch ein Grenzwert von > 20 mmHg verwendet, da 1.) dies die obere Grenze der Norm widerspiegelt (4) und 2.) gezeigt werden konnte, dass bereits ein mPAP zwischen 21–24 mmHg mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert ist (6,7,86) Die belastungsabhängige pulmonale Hypertonie wird derzeit mit einer mPAP/CO-Slope > 3 WU definiert (7).

Ho et al. untersuchte dahingehend 2020 den Zusammenhang der Belastungs-PH mit der Mortalität. Dabei konnte aufgezeigt werden, dass PatientInnen mit > 3 WU in der PAP/CO-Slope ein höheres Alter und vermehrt kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen aufwiesen. Neben einer abnormalen rechtsventrikulären Funktion kann eine Belastungs-PH eine erhöhte Eventrate (Mortalität und Hospitalisierung) voraussagen, selbst wenn die Ruhezähmodynamik normal war (10).

Dies zeigte sich ebenso bei unserem PatientInnenkollektiv. Auch unser Kollektiv präsentierte sich mit einem im Mittel normalen mPAP und nur leicht erhöhten PVR in Ruhe. Bei Belastung war die mPAP/CO-Slope im Mittel > 3 WU. Bei dem NT-proBNP gab es ebenfalls einen deutlichen Anstieg von 55 (29–126) auf 305 (122–809) pg/ml, jedoch besagt die Literatur diesbezüglich, dass es bei kardialer Dysfunktion mit erhöhten Füllungsdrücken

im linken Herzen, Gefäßumbau oder Vasokonstriktion durchaus zu einem abnormen Anstieg der PAP/CO-Slope kommen kann (87). In Anbetracht auf die Belastung und den H2FPEF-Score zeigte unser Kollektiv signifikante Unterschiede, je nachdem, ob die mPAP/CO-Slope größer oder kleiner gleich 3 WU war. Die Gehstrecke, Peak-VO₂ und die TAPSE, als Zeichen der Belastbarkeit sowie der rechtsventrikulären Funktion, waren in der Gruppe mit erhöhter Slope deutlich erniedrigt. Die einzelnen Parameter des H2FPEF-Scores waren signifikant erhöht, darunter die Pulmonary Points, Fibrillation Points, Elder Points sowie Hypertensive Points. Prinzipiell unterstreichen unsere Ergebnisse die bereits von der Literatur beschriebene Auswirkung einer erhöhten mPAP/CO-Slope auf Marker der Belastbarkeit sowie der Mortalität sowie die potenzielle Fähigkeit, eine frühe Manifestation einer PH vorherzusagen (17).

4.4.3 Korrelationen des H2FPEF-Scores mit klinischen Parametern

Für die Überprüfung, wie stark der tatsächliche Zusammenhang zwischen dem H2FPEF-Score und Markern der Dyspnoe sowie Belastungsparametern besteht, wurde mittels Pearson-Korrelationen ermittelt. Eine signifikante, aber nur schwach positive Korrelation zeigte sich zwischen dem H2FPEF-Score und BORG 6. Der BORG 6 spiegelt die subjektive Dyspnoe nach dem 6-Minuten-Gehtest wider ($r = 0,269$, p -Wert = $0,001$).

Je höher der H2FPEF-Score, und damit die Wahrscheinlichkeit einer HFpEF, desto stärker ist somit auch die empfundene Atemnot bei Belastung. Der Gehtest ist in der Literatur ein beliebter Test bei PH-Patienten, da er in vielen Mortalitätsanalysen sich als robuster Marker der Prognose herauskristallisiert hat (7). Zudem zeigte sich, dass Messungen der peripheren Sauerstoffsättigung sowie der Herzfrequenz eine prognostische Relevanz haben (88,89). Die zurückgelegte Gehstrecke war signifikant negativ mit dem H2FPEF-Score korreliert ($r = -0,426$, P -Wert = $< 0,001$). Dies suggeriert, dass aufgrund der vermehrten Atemnot nur eine kürzere Distanz zurückgelegt werden kann. Die echokardiographische E/E'-Messung ($r = 0,585$, P -Wert = $< 0,001$) zeigte ebenso eine starke positive Korrelation, wie zu erwarten. Da E/E' dem Füllungsdruck des linken Ventrikels entspricht, war zu erwarten, dass ein erhöhter Füllungsdruck auch mit einer höheren HFpEF-Wahrscheinlichkeit einhergeht. Als laborchemischer Routineparameter zeigte das NT-proBNP ebenfalls eine positive Korrelation ($r = 0,495$, P -Wert = $< 0,001$).

Galie et al. 2016 schreibt diesbezüglich, dass die NT-proBNP Werte vor allem mit der myokardialen Dysfunktion korrelierten (90) und dass sie bei nahezu allen Erkrankungen des Herzens erhöht sein könnten, weshalb eine Interpretation im klinischen Kontext erfolgen

sollte (81). In Bezug auf Ruhe PAWP und Belastungs PAWP Werte konnten wir zeigen, dass diese in einem starken signifikanten Zusammenhang stehen und positiv korrelieren ($r=0,561$, $p=<0,001$).

Bezüglich der Slopes, PAWP/CO-Slope > 2 WU ($r = 0,297$, P-Wert = $< 0,001$), die mPAP/CO-Slope > 3 WU ($r = 0,375$, P-Wert = $< 0,001$), dem max. PAWP > 25 mmHg ($r = 0,290$, P-Wert = $< 0,001$) und die RAP/CO-Slope ($r = 0,421$, P-Wert = $< 0,001$) wiesen auf eine signifikante, aber nur schwach positive Korrelation mit dem H2FPEF-Score hin. Dieser Zusammenhang wurde bereits in Kapitel 3, Abschnitt 4 festgehalten. Die signifikant negativen Korrelationen zwischen Peak-VO₂ max. ($r = -0,222$, P-Wert = $0,023$) der Gehstrecke ($r = -0,426$, P-Wert = $< 0,001$) und der Wattanzahl ($r = -0,366$, P-Wert = $< 0,001$) und dem HFpEF zeigen uns, dass ein höherer H2FPEF-Score mit einer schlechteren Belastbarkeit einhergeht und wohl klinisch ein wichtiger leistungslimitierender Faktor ist.

4.4.4 Assoziation hämodynamischer Variablen und Mortalität

Der Zusammenhang zwischen den hämodynamischen Parametern und der Mortalität wurde mittels der Cox-Regression analysiert. In der univariaten Analyse waren in Ruhe der TPG und das CO signifikant mit der Mortalität assoziiert. In Anbetracht auf die prädefinierten „Cut-offs“ war es interessant zu sehen, dass bei dem PAWP-Cutoff von 25 mmHg kein Zusammenhang mit der Mortalität hergestellt werden konnte, wohingegen es mit der PAWP/CO-Slope > 2 WU sowie der mPAP/CO-Slope > 3 WU oder TPG/CO-Slope doch möglich war. Dies zeigt, dass der PAWP allein, in unserem Kollektiv, nicht geeignet ist, um Aussagen bezüglich Mortalität zu treffen, sondern die Slopes hier eine bessere Vorhersagekraft liefern.

In der Literatur bestätigt sich die Assoziation mit den Slopes und verschiedenen PatientInnengruppen, wie PatientInnen mit Belastungsdyspnoe (10) oder PatientInnen mit Belastungsdyspnoe und Verdacht auf HFpEF (64). In einer rezent durchgeführten systematischen Literaturanalyse über die prognostische Relevanz der pulmonalen Belastungshämodynamik wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Hier stellten sich die mPAP/CO-Slope, PAWP/CO-Slope und der CO bei Spitzenbelastung als robuste prognostische Variablen heraus. Die zwei wichtigsten Studien mit der höchsten Fallzahl wurden bereits in der Einleitung ausführlich geschildert (siehe „prognostische Relevanz der pulmonalen Belastungshämodynamik“).

Eine rezent erschienene Publikation bekräftigt diese Ergebnisse weiter. Hier konnte gezeigt werden, dass die mPAP/CO-Slope, die PAWP/CO-Slope und die TPG/CO-Slope sowie der

Spitzen-CO unabhängige Prädiktoren für das Überleben sind, auch nach Korrektur für die Ruhehämodynamik (66).

4.4.5 Vorhersagekraft des H2FPEF-Scores für die Mortalität

Eine Untersuchung, ob die Mortalität mittels H2FPEF-Score vorhergesagt werden kann, ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Ebenso war der H2FPEF-Score in der Cox-regression univariat nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert (HR: 0,912-1,372, p=0,280).

4.5 Limitierungen

Eine offensichtliche Limitation ist die retrospektive Natur dieser Analyse, welche uns jedoch die Möglichkeit gab, ein großes Kollektiv in kurzer Zeit zu analysieren. Da die Studie an einem Schwerpunktzentrum durchgeführt wurde, ist die generelle Verallgemeinerung begrenzt. Weitergehend wurden auch nicht alle Komorbiditäten erfasst, sondern nur grob zwischen kardial und pulmonal unterschieden und ob Erkrankungen vorliegen.

Außerdem wurden leistungslimitierende Komorbiditäten nicht erfasst und könnten somit eine Limitierung der Arbeitsergebnisse darstellen. Eine weitere Limitierung ist auch ein kurzer Beobachtungszeitraum, nachdem das mediane Time-to-Event der Mortalität bei 4,1 Jahren lag, konnte keine Aussage über das Langzeitüberleben getroffen werden, zudem war auch nur eine geringe Anzahl an Events zu beobachten. Ebenso wurde die Assoziation des H2FPEF Scores in der Cox-Regression nur univariat analysiert und keine Korrektur für das Alter oder Geschlecht vorgenommen.

Eine Stärke, die auf jeden Fall betont werden muss, ist die gut detaillierte und relativ große Kohorte, die mittels Belastungsrechtsherzkatheteruntersuchung untersucht wurde.

Ferner könnte auch die Verwendung der Thermodilutionsmethode, welche wir für die Erfassung des Herzzeitvolumens bei Belastung verwendeten, im Vergleich zur Fick'schen Methode, zu einer Überschätzung des Herzminutenvolumens bzw. zur Unterschätzung des pulmonalen vaskulären Widerstands und der mPAP/CO-Slope führen (91).

Dennoch wird die Thermodilution allgemein als geeignetes Tool für die Erfassung des Herzminutenvolumens während Belastung angesehen, da sie nachweislich gut mit der Fick'schen Methode korreliert (63).

5 Zusammenfassung

Neben der allgemeinen Bestimmung des H2FPEF-Scores konnten wir in unserer Studie aufzeigen, dass der Score in der Lage ist, einen erhöhten PAWP > 25 mmHg im Rahmen von Belastungsuntersuchungen vorherzusagen, jedoch nur mit mittelmäßiger Aussagekraft. Der H2FPEF-Score zeigte leichte Assoziationen mit klinischen Parametern der Belastbarkeit und der subjektiven Dyspnoe und kann im klinischen Setting hier gut dienen. Bei den Slopes der PAWP/CO-, mPAP/CO-Slopes und Mortalität konnte nur ein mäßiger, bis kein Zusammenhang mit dem H2FPEF-Score dargestellt werden. Die Slopes waren allerdings signifikant mit der Mortalität assoziiert, nicht aber der PAWP bei Belastung alleine. Aus unserer Sicht kann der H2FPEF-Score im klinischen Alltag als guter klinischer Parameter verwendet werden. Für Aussagen der Prognose eignet sich die PAWP/CO-Slope besser als der H2FPEF-Score oder der PAWP allein.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019 January 24;53(1):10.1183/13993003.01913-2018. Print 2019 Jan.
- (2) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiol(AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016 January 01;37(1):67-119.
- (3) Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1961;213:35.
- (4) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009 October 01;34(4):888-894.
- (5) Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation* 2016 March 29;133(13):1240-1248.
- (6) Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 February 15;197(4):509-516.
- (7) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022 October 11;43(38):3618-3731.
- (8) Galie N, Torbicki A, Barst R, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004 December 01;25(24):2243-2278.
- (9) Kwan WC, Shavelle DM, Laughrun DR. Pulmonary vascular resistance index: Getting the units right and why it matters. *Clin Cardiol* 2019 March 01;42(3):334-338.
- (10) Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, et al. Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *J Am Coll Cardiol* 2020 January 07;75(1):17-26.
- (11) Zeder K, Banfi C, Steinrissler-Alex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J* 2022 January 01;60(4):2103181.

- (12) Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020 September 01;76(9):1102-1111.
- (13) Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013 December 24;62(25 Suppl):D100-8.
- (14) Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012 September 01;31(9):913-933.
- (15) Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019 January 24;53(1):10.1183/13993003.01897-2018. Print 2019 Jan.
- (16) Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009 July 01;136(1):31-36.
- (17) Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018 August 28;138(9):861-870.
- (18) Vahanian A - Alfieri O, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 October 01;42(4):S1-44.
- (19) Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007 March 01;28(1):233-41, x.
- (20) Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hooper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 June 30;54(1 Suppl):S55-S66.
- (21) Harrod KK, Rogers JL, Feinstein JA, Marsden AL, Schiavazzi DE. Predictive Modeling of Secondary Pulmonary Hypertension in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Front Physiol* 2021 July 01;12:666915.
- (22) van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016 March 01;18(3):242-252.
- (23) Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure

Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2018;20(5):853-872.

(24) Little WC, Zile MR. HFpEF: cardiovascular abnormalities not just comorbidities. *Circ Heart Fail* 2012 November 01;5(6):669-671.

(25) Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017 December 01;19(12):1574-1585.

(26) Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016 July 01;18(7):744-758.

(27) Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018 July 10;138(2):198-205.

(28) Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019 May 01;21(5):553-576.

(29) Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2018 May 21;39(20):1784-1793.

(30) Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014 August 05;130(6):484-495.

(31) Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, et al. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015 December 01;8(12):10.1161/CIRCIMAGING.115.003285.

(32) Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2018 March 13;71(10):1130-1148.

(33) Plazak W, Kopec G, Tomkiewicz-Pajak L, Rubis P, Dziedzic H, Suchon E, et al. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta Cardiol* 2011 April 01;66(2):159-165.

(34) Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical

cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 March 01;6(2):295-301.

(35) Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016 May 31;67(21):2533-2546.

(36) Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol* 2011 August 01;100(2):160-166.

(37) Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, et al. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation* 2017 April 11;135(15):1388-1396.

(38) Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011 May 01;37(5):1096-1103.

(39) Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Prasanna V, Clair M, Moko L, et al. A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012 November 01;5(6):765-775.

(40) D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, Melot C, D'Andrea A, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 January 01;28(1):108-115.

(41) Jacobs W, Konings TC, Heymans MW, Boonstra A, Bogaard HJ, van Rossum AC, et al. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015 August 01;46(2):422-430.

(42) Berthelot E, Montani D, Algalarrondo V, Dreyfuss C, Rifai R, Benmalek A, et al. A Clinical and Echocardiographic Score to Identify Pulmonary Hypertension Due to HFpEF. *J Card Fail* 2017 January 01;23(1):29-35.

(43) Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019 January 24;53(1):10.1183/13993003.01904-2018. Print 2019 Jan.

(44) Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation* 2017 February 28;135(9):825-838.

(45) Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010 September 01;3(5):588-595.

(46) Maron BA, Cockrill BA, Waxman A, Waxman AB, Systrom DM. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation* 2013 March 12;127(10):1157-1164.

- (47) Givertz MM, Fang JC, Sorajja P, Dimas V, Forfia PR, Kapur NK, et al. Executive Summary of the SCAI/HFSA Clinical Expert Consensus Document on the Use of Invasive Hemodynamics for the Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease. *J Card Fail* 2017 June 01;23(6):487-491.
- (48) Huang W, Resch S, Oliveira RK, Cockrill BA, Systrom DM, Waxman AB. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: Insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol* 2017 July 01;24(11):1190-1199.
- (49) Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, Gustafsson F, Hassager C, Kober L, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012 July 01;5(4):444-451.
- (50) Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013 January 01;127(1):55-62.
- (51) Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015 January 01;8(1):41-48.
- (52) Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019 October 21;40(40):3297-3317.
- (53) Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006 December 19;48(12):2546-2552.
- (54) Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, Sasson Z, Mak S. Pulmonary Artery Wedge Pressure Relative to Exercise Work Rate in Older Men and Women. *Med Sci Sports Exerc* 2017 July 01;49(7):1297-1304.
- (55) Thadani U, Parker JO. Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol* 1978 January 01;41(1):52-59.
- (56) Yoshida A, Kadota K, Kambara H, Tamaki S, Suzuki Y, Kawai C, et al. Left ventricular responses to supine bicycle exercise assessed by radionuclide angiocardiology and a swan-ganz catheter. *Jpn Circ J* 1985;49(7):661-671.
- (57) Parker JO, Thadani U. Cardiac performance at rest and during exercise in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979 October 01;15(5):935-949.
- (58) McCallister BD, Yipintsoi T, Hallermann FJ, Wallace RB, Frye RL. Left ventricular performance during mild supine leg exercise in coronary artery disease. *Circulation* 1968 June 01;37(6):922-931.

- (59) Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014 November 21;35(44):3103-3112.
- (60) Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015 September 01;46(3):728.
- (61) Naeije R, Saggar R, Badesch D, Rajagopalan S, Gargani L, Rischard F, et al. Exercise-Induced Pulmonary Hypertension: Translating Pathophysiological Concepts Into Clinical Practice. *Chest* 2018 July 01;154(1):10-15.
- (62) Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggar R, Saggar R, Vachieri JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 March 15;187(6):576-583.
- (63) Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017 November 22;50(5):10.1183/13993003.00578-2017. Print 2017 Nov.
- (64) Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2018 May 01;11(5):e004750.
- (65) Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Exercise Pulmonary Resistances Predict Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Chest* 2021 February 01;159(2):781-790.
- (66) Douschan P, Avian A, Foris V, Sassmann T, Bachmaier G, Rosenstock P, et al. Prognostic Value of Exercise- as Compared to Resting Pulmonary Hemodynamics in Patients with Normal or Mildly Elevated Pulmonary Arterial Pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 August 04.
- (67) Maor E, Grossman Y, Balmor RG, Segel M, Fefer P, Ben-Zekry S, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015 February 01;17(2):151-158.
- (68) Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2016 July 01;48(1):254.
- (69) Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 August 01;190(3):252-257.
- (70) Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013 December 01;42(6):1586-1594.

- (71) Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012 February 01;39(2):319-328.
- (72) Oliveira RK, Agarwal M, Tracy JA, Karin AL, Opotowsky AR, Waxman AB, et al. Age-related upper limits of normal for maximum upright exercise pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J* 2016 April 01;47(4):1179-1188.
- (73) van Empel VP, Kaye DM, Borlaug BA. Effects of healthy aging on the cardiopulmonary hemodynamic response to exercise. *Am J Cardiol* 2014 July 01;114(1):131-135.
- (74) Ehram RE, Perruchoud A, Oberholzer M, Burkart F, Herzog H. Influence of age on pulmonary haemodynamics at rest and during supine exercise. *Clin Sci (Lond)* 1983 December 01;65(6):653-660.
- (75) Emirgil C, Sobol BJ, Campodonico S, Herbert WH, Mechkati R. Pulmonary circulation in the aged. *J Appl Physiol* 1967 November 01;23(5):631-640.
- (76) Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J* 2017 October 07;38(38):2869-2873.
- (77) Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016 June 01;4(6):490-498.
- (78) Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016 June 01;4(6):441-449.
- (79) Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991 April 01;17(5):1065-1072.
- (80) Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010 September 07;56(11):855-863.
- (81) Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007 February 01;131(2):402-409.
- (82) Reeves JT, Groves BM, Cymerman A, Sutton JR, Wagner PD, Turkevich D, et al. Operation Everest II: cardiac filling pressures during cycle exercise at sea level. *Respir Physiol* 1990 June 01;80(2-3):147-154.
- (83) Poole DC, Jones AM. Measurement of the maximum oxygen uptake $\dot{V}O_{2max}$: $\dot{V}O_{2peak}$ is no longer acceptable. *J Appl Physiol* (1985) 2017 April 01;122(4):997-1002.

- (84) Poole DC, Wilkerson DP, Jones AM. Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *Eur J Appl Physiol* 2008 March 01;102(4):403-410.
- (85) Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 June 16;43(12 Suppl S):5S-12S.
- (86) Maron BA, Wertheim BM. Toward Early Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Lessons From Oz. *J Am Coll Cardiol* 2019 June 04;73(21):2673-2675.
- (87) Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grünig E, Saggarr R, Lancellotti P, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013 September 24;128(13):1470-1479.
- (88) Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001 April 01;17(4):647-652.
- (89) Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006 January 01;27(1):114-120.
- (90) Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008 August 01;32(2):503-512.
- (91) Hsu S, Brusca SB, Rhodes PS, Kolb TM, Mathai SC, Tedford RJ. Use of thermodilution cardiac output overestimates diagnoses of exercise-induced pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation* Invalid date Invalid date;7(1):253-255.

Anhang

Abbildung 14: H₂FPEF Score von Reddy et al. 2018 (17)

	Clinical Variable	Values	Points
H ₂	Heavy	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	Hypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial Fibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	Pulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	Elder	Age > 60 years	1
F	Filling Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Sum (0-9)
<p>Total Points: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9</p> <p>Probability of HFpEF: 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 0.95</p>			

Abbildung 15: Klinische Zeichen einer PH (7)

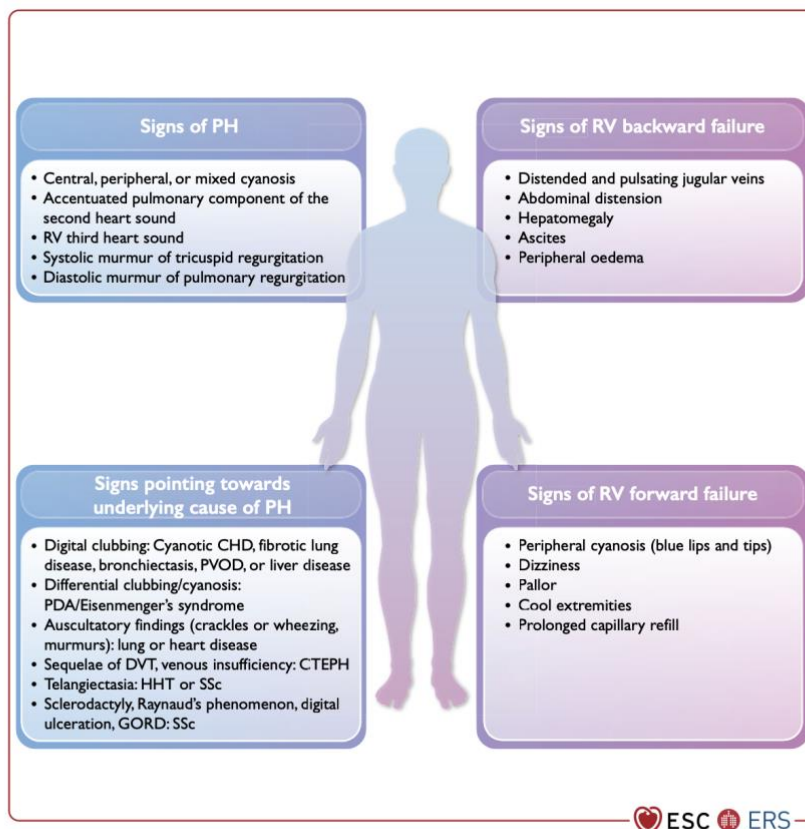


Figure 3 Clinical signs in patients with pulmonary hypertension. CHD, congenital heart disease; CTEPH, chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension; DVT, deep venous thrombosis; GORD, gastro-oesophageal reflux disease; HHT, hereditary haemorrhagic telangiectasia; PDA, patent ductus arteriosus; PH, pulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; RV, right ventricle; SSc, systemic sclerosis.

Abbildung 16: Prättestwahrscheinlichkeit bei LHD (15)

Feature	High probability	Intermediate probability	Low probability
Age	>70 years	60–70 years	<60 years
Obesity, systemic hypertension, dyslipidaemia, glucose intolerance/diabetes	>2 factors	1–2 factors	None
Previous cardiac intervention [#]	Yes	No	No
Atrial fibrillation	Current	Paroxysmal	No
Structural LHD	Present	No	No
ECG	LBBB or LVH	Mild LVH	Normal or signs of RV strain
Echocardiography	LA dilation; grade >2 mitral flow	No LA dilation; grade <2 mitral flow	No LA dilation; $E/e' < 13$
CPET	Mildly elevated V_E/V_{CO_2} slope; EOv	Elevated V_E/V_{CO_2} slope or EOv	High V_E/V_{CO_2} slope; no EOv
Cardiac MRI	LA strain or LA/RA >1		No left heart abnormalities

LBBB: left bundle branch block; LVH: left ventricular hypertrophy; RV: right ventricular; LA: left atrial; E/e' : early mitral inflow velocity/mitral annular early diastolic velocity ratio; CPET: cardiopulmonary exercise testing; V_E : minute ventilation; V_{CO_2} : carbon dioxide production; EOv: exercise oscillatory ventilation; MRI: magnetic resonance imaging; RA: right atrial. [#]: coronary artery and/or valvular surgical and/or non-surgical procedures, including percutaneous interventions.

Abbildung 17: Klinisches Assessment einer PH (15)

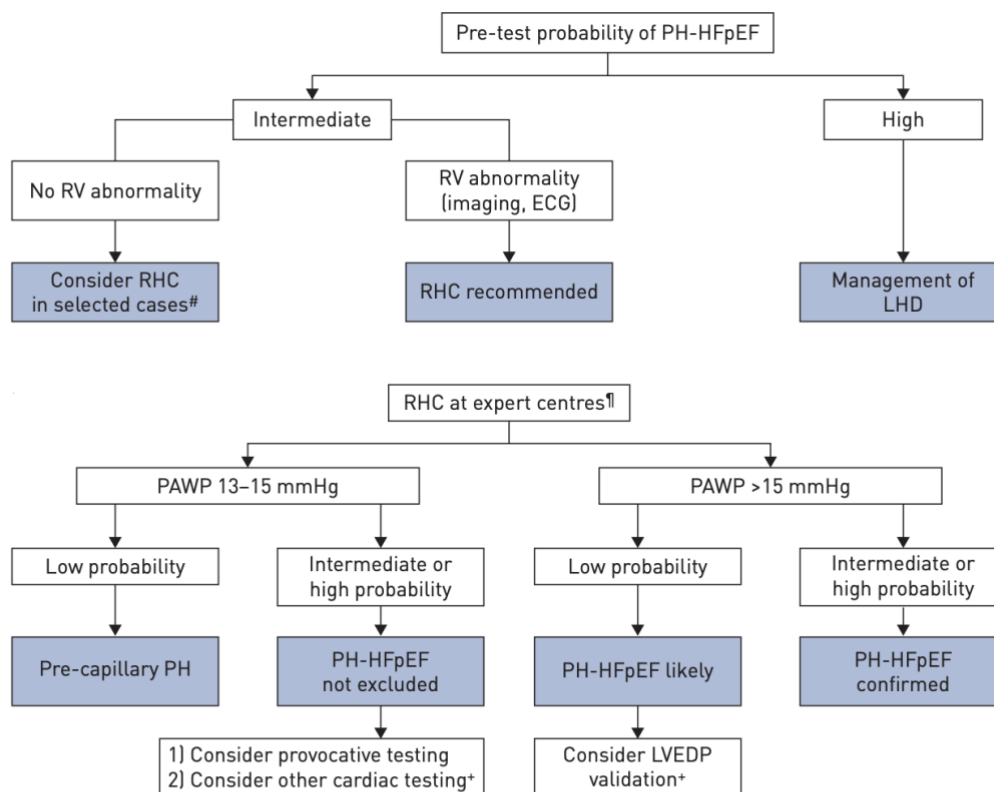


FIGURE 1 Haemodynamic assessment of pulmonary hypertension (PH) due to heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). RV: right ventricular; RHC: right heart catheterisation; LHD: left heart disease; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure; CTEPH: chronic thromboembolic PH. a) Pre-test probability of PH-LHD is based on the features presented in table 1. RHC is recommended in intermediate probability when risk factors of pulmonary arterial hypertension/CTEPH are present and/or if there is evidence of right ventricle abnormality. If the probability is high, patients should be managed according to recommendations for LHD. b) For the assessment of PH, RHC should be performed at expert centres. In patients with intermediate/high probability (table 1) and PAWP between 13 and 15 mmHg, PH-HFpEF is not excluded; provocative testing (tables 2 and 3) should be considered. [#]: for patients with systemic sclerosis, risk factors for CTEPH and/or unexplained dyspnea; [¶]: after [2]; ^{*}: if PAWP >15 mmHg, LVEDP validation should be considered.

Abbildung 18: HFA-PEFF Score nach Pieske et al. (52)

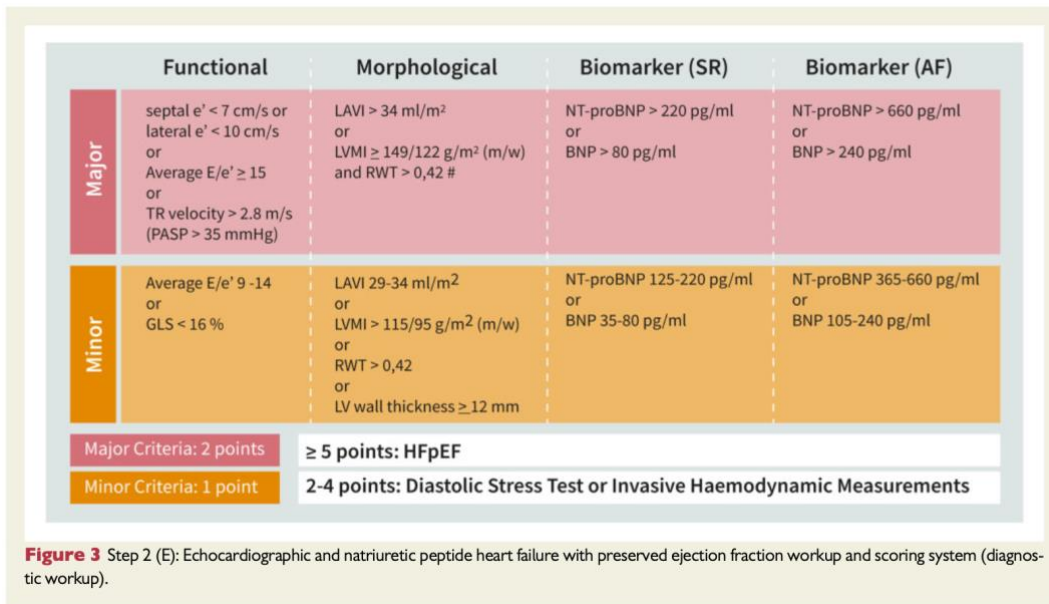


Abbildung 19: Stressecho und RHK für die Diagnose einer HFpEF (52)

