

Diplomarbeit

**Die klinische Relevanz des rechtsventrikulären-pulmonal
arteriellen Couplings bei PatientInnen mit
Lungenhochdruck bei Belastung – eine retrospektive
Studie**

eingereicht von

Antonia Eger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Pulmonologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv-Doz. DDr. Philipp Douschan

Dr. med. univ. Teresa Sassmann

Graz, den 16.09.2023

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 16.09.2023

Antonia Eger, eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Hauptbetreuer Univ. FA Priv-Doz. DDr. Philipp Douschan für die Möglichkeit bedanken, meine Diplomarbeit unter seiner kompetenten Anleitung zu verfassen. Neben dem Einblick in die Welt der klinischen Forschung, gab er mir viele Ideen und Ratschläge zur Gestaltung dieser Diplomarbeit. Danke für die tolle Zusammenarbeit!

Darüber hinaus möchte ich meiner Zweitbetreuerin Dr. med. univ. Teresa Sassmann einen besonderen Dank aussprechen, die meine Diplomarbeit stets mit enormer Motivation, fachlicher Kompetenz und Engagement unterstützt hat. Teresa ermöglichte es mir, durch ihre umgehenden Hilfestellungen, Rückmeldungen und Korrekturen, meine Diplomarbeit im geplanten zeitlichen Rahmen abzuschließen. Außerdem verdanke ich es ihr, dass ich meine Ergebnisse bei der diesjährigen Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie präsentieren kann. Vielen Dank, dass du immer für mich erreichbar warst und mir Zuspruch gegeben hast!

Des Weiteren möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr.med. Horst Olschewski, dem Leiter der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz, für die großartige Gelegenheit bedanken, diese Diplomarbeit unter seiner Leitung zu verfassen.

Ich danke auch Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Grazyna Kwapiszewska-Marsh, Leiterin des Ludwig- Boltzmann-Instituts für Lungengefäßforschung in Graz, für die einmalige Chance, die letzten Jahre ein Mitglied ihres Forschungsteam zu sein. Ferner spreche ich Sen. Scientist Dipl.-Ing. Dr. Regina Riedl für die kompetente Hilfe bei statistischen sowie Mag. phil. Dr. phil. Daniela Kleinschek für die Hilfsbereitschaft bei organisatorischen Fragestellungen meinen Dank aus.

Zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie, meinen Eltern Agnes und Ulrich, meinen Geschwistern Johanna und Ferdinand, meinem Freund Daniel sowie bei all meinen FreundInnen bedanken, die mich während meiner Arbeit und meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Das rechtsventrikuläre-pulmonal arterielle (RV-PA) Coupling dient zur Einschätzung der RV-Funktion. Das echokardiographisch ermittelte Verhältnis der systolischen Exkursion der Trikuspidalklappe (TAPSE) zum systolischen pulmonal arteriellen Druck (sPAP) ist ein etabliertes Surrogat für das RV-PA Coupling. In dieser Arbeit soll die klinische Relevanz der TAPSE/sPAP Ratio bei PatientInnen mit einer Belastungs-pulmonalen Hypertonie (EPH) geprüft werden.

Methoden: Es wurden alle PatientInnen mit EPH (mPAP/CO-Slope > 3WU) analysiert, die von 2006-2023 mittels Belastungs-Rechtsherzkatheter-Untersuchung sowie Echokardiographie in unserer Ambulanz untersucht wurden. Die Gruppenvergleiche wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben für normalverteilte, Mann-Whitney-U für nicht-normalverteilte und Chi-Quadrat Test bzw. Fischer's exaktem Test für kategoriale Variablen durchgeführt. In den Korrelationsanalysen wurde mittels Pearson bzw. Spearman Korrelationskoeffizient gerechnet. Überlebensanalysen wurden mit Kaplan-Meier-Analysen und dem Log Rank Test durchgeführt.

Ergebnisse: 201 PatientInnen mit EPH wurden retrospektiv analysiert. Die TAPSE/sPAP Ratio korrelierte signifikant mit der Gehstrecke ($r = 0,280$; $p < 0,001$), der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) ($r = 0,198$; $p = 0,021$), der maximal erreichten Wattzahl ($r = 0,200$; $p = 0,019$) und dem NT-pro-BNP ($r = -0,323$; $p < 0,001$). PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ erreichten verglichen mit PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $> 0,62\text{mm/mmHg}$ eine kürzere Gehstrecke (425 ± 92 vs. 384 ± 104) m, $p = 0,005$) und wiesen ein höheres NT-pro-BNP (126pg/mL (IQR 71-304) vs. 325pg/mL (IQR 116-958), $p < 0,001$) auf. Zudem waren die mittlere pulmonal arterielle Drücke (mPAP) in Ruhe (18 (IQR 16-21) vs. 21 (IQR 18-23) mmHg, $p < 0,001$) und bei maximaler Belastung ($40,3 \pm 8,5$ vs. $43,2 \pm 9,3$) mmHg, $p = 0,022$) höher. PatientInnen mit einem Ruhe mPAP von 21-25mmHg hatten eine niedrigere TAPSE/sPAP Ratio ($0,7 \pm 0,2$ vs. $0,6 \pm 0,2$) mm/mmHg, $p < 0,001$) als solche mit normalen Ruhe mPAP. Im 10-Jahres-Überleben zeigten PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ ein geringeres Überleben als PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $> 0,62\text{mm/mmHg}$ ($p = 0,009$).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass die TAPSE/sPAP Ratio, als Surrogat-Parameter für das RV-PA Coupling bereits bei PatientInnen mit EPH klinisch relevant ist.

Abstract

Background: Right ventricular pulmonary arterial (RV-PA) coupling is used to determine RV-function. The echocardiographically derived ratio of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) to systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) is a surrogate for RV-PA coupling. We evaluated the clinical relevance of TAPSE/sPAP ratio in patients with exercise pulmonary hypertension (EPH).

Methods: We retrospectively analyzed patients from 2006 to 2023 who received an EPH diagnosis by invasive exercise right heart catheterization and underwent transthoracic echocardiography in our center. EPH was defined by a mPAP/CO-slope > 3 WU. Group comparisons were made using T-tests for independent samples, Mann-Whitney-U and Chi-square test. TAPSE/sPAP ratio was correlated with the clinical data of the study cohort using Pearson and Spearman correlations. Differences in survival were determined using Kaplan-Meier curves and log rank test.

Results: 201 EPH patients were included. TAPSE/sPAP ratio was significantly correlated to 6-minute walking distance ($r = 0,280$; $p < 0,001$), peak oxygen uptake ($r = 0,198$; $p = 0,021$), maximum achieved Watt level ($r = 0,200$; $p = 0,019$) and NT-pro-BNP ($r = -0,323$; $p < 0,001$). Patients with TAPSE/sPAP ratio $\leq 0,62$ mm/mmHg achieved less walking distance ($(425 \pm 92$ vs. $384 \pm 104)$ m, $p=0,005$), higher NT-pro-BNP levels (126 pg/mL (IQR 71-304) vs. 325 pg/mL (IQR 116-958), $p < 0,001$), higher mean pulmonary arterial pressure (mPAP) at rest ($(18$ (IQR 16-21) vs. 21 (IQR 18-23) mmHg, $p < 0,001$) and at maximum exercise level ($(40,3 \pm 8,5$ vs. $43,2 \pm 9,3)$ mmHg, $p = 0,022$) compared to subjects with a TAPSE/sPAP ratio $> 0,62$ mm/mmHg. Patients with mPAP 21-25mmHg at rest had a significantly lower TAPSE/sPAP ratio ($(0,7 \pm 0,2$ vs. $0,6 \pm 0,2)$ mm/mmHg, $p < 0,001$) than patients normal mPAP. In addition, patients with TAPSE/sPAP ratio $\leq 0,62$ mm/mmHg showed significantly poorer outcome in 10-year-survival than patients with TAPSE/sPAP ratio $> 0,62$ mm/mmHg ($p = 0,009$).

Conclusions: We demonstrated that TAPSE/sPAP Ratio, as a surrogate for RV-PA coupling, is not only clinically relevant in patients with manifest pulmonary hypertension but also in patients with EPH.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungen und deren Erklärung	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Die pulmonale Hypertonie	1
1.1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie	2
1.1.2 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	4
1.2 Pulmonale Hypertonie bei Belastung	5
1.2.1 Pulmonale Belastungshämodynamik beim Gesunden	6
1.2.2 Pathophysiologie und Klinik der pulmonalen Hypertonie bei Belastung	7
1.2.3 Die Diagnose der pulmonalen Hypertonie bei Belastung	14
1.2.4 Evaluierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit	15
1.2.5 Der kardiale Marker NTproBNP	16
1.3 Rechtsventrikuläre Funktion, Coupling und Uncoupling	17
1.3.1 Messung des rechtsventrikulären pulmonal arteriellen Couplings	19
1.3.2 Echokardiographische Evaluierung des rechten Ventrikels und des Couplings	21
1.3.3 Die TAPSE/sPAP Ratio	22
1.4 Hypothesen und Ziele	23
1.4.1 Hauptzielgröße	23
1.4.2 Nebenzielgrößen	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Studienpopulation	24
2.1.1 Einschlusskriterien	24
2.1.2 Ausschlusskriterien	24
2.2 Durchgeführte Untersuchungen	25
2.2.1 Rechtsherzkatheter	25
2.2.2 Belastungs-Rechtsherzkatheter	26
2.2.3 Echokardiographie	27
2.2.4 6-Minuten Gehstest.....	29
2.2.5 Spiroergometrie.....	30
2.2.6 Lungenfunktion und Blutgasanalyse.....	31
2.2.7 NYHA-Klassifikation	33
2.2.8 Labordiagnostik	33
2.3 Datensicherheit und ethische Aspekte	34
2.4 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Basischarakteristik	35
3.2 Gruppenvergleiche	40
3.3 Korrelationsanalysen mit der TAPSE/sPAP Ratio	46
3.4 Klinische Relevanz des RV-PA Couplings	48

3.4.1	Prognose.....	48
3.4.2	Hospitalisierung	49
4	<i>Diskussion</i>	51
4.1	Klinische Relevanz der pulmonalen Hypertonie bei Belastung	51
4.2	Klinische Relevanz des RV/PA Couplings	54
4.3	Welcher Cut-off soll für die TAPSE/sPAP Ratio gewählt werden?	57
4.4	Die TAPSE/sPAP Ratio als Surrogat für die rechtsventrikuläre Funktion.....	59
4.5	Limitierungen	60
5	<i>Konklusion</i>	61
	<i>Literaturverzeichnis</i>	62

Abkürzungen und deren Erklärung

2D	zweidimensional
6MGT	6-Minuten-Gehtest
μmol	Mikromol
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aortenklappenstenose
AT-II-Blocker	Angiotensin-II-Blocker
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BORG	Borg-Skala
Bzw.	beziehungsweise
CI	kardialer Index
CI	Konfidenzintervall
CO	Herzminutenvolumen (Cardiac Output)
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
cm	Centimeter
CPFE	Kombinierte Lungenfibrose und Emphysem
CRP	C-reaktives Protein
CTED	chronisch-thromboembolische Lungenerkrankung
CTEPH	chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
DLCO	Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenmonoxid
DLCOc SB	Hämoglobin-korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DLCOc VA	Hämoglobin- und Alveolarvolumen-korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
dPAP	diastolischer Pulmonalarteriendruck
Ea	arterielle Elastizität
ECS	European Society of Cardiology
EDA	enddiastolische Fläche
E/e'	Füllungsindex
Ees	endsystolische Elastizität
EKG	Elektrokardiogramm
EK-Nr.	Nummer des Votums durch die Ethikkommission
EPH	belastungsabhängige pulmonale Hypertonie
ePH	echokardiographische pulmonale Hypertonie
ERS	European Respiratory Society
ESA	End-Systolic Area
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FAC	Fractional-Area-Change
FVC	forcierte Vitalkapazität
FWLS	free-wall longitudinal strain
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfleistung
HR	Hazard Ratio
ID	Identifikationsnummer
ILD	interstitielle Lungenerkrankung

INR	International normalized Ratio
IQR	Interquartilsbereich
IVSd	interventrikuläres Septum, diastolisch
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LKH	Landeskrankenhaus
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVPWd	linksventrikuläre posteriore Wand, diastolisch
m	Meter
m ²	Quadratmeter
max	maximal/Maximum
min	Minute(n)
MINS	Mitralklappeninsuffizienz
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	Motion-Mode
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
ms	Millisekunde(n)
N	Anzahl
NT-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OSAS	obstruktives Schlafapnoe Syndrom
AccT	Pulmonalarterien-Akzelerationszeit
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonal arterieller Wedge-Druck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
Peak-CO	maximales Herzminutenvolumen bei Belastung
pg	Pikogramm
PH	Pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
pvO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PVD	Lungengefäßerkrankung
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
p-Wert	Wahrscheinlichkeitswert
r	Korrelationskoeffizient
RA	rechtes Atrium/ rechter Vorhof
RAP	rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
RIMP	right ventricular index of myocardial performance
RV	rechter Ventrikel/rechtsventrikulär
RV-EDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RV-PA Coupling	rechtsventrikuläres-pulmonal arterielles Coupling
s	Sekunde(n)
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
Sig.	Signifikanz
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
SpO ₂	Sauerstoffsättigung

SR	Sinusrhythmus
TAPSE	systemische Exkursion der Trikuspidalringebene
TLC	totale Lungenkapazität
TPG	transpulmonaler Gradient
TPR	totaler pulmonaler Widerstand
TRINS	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TRV	Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz
Univ.	Universität(s)/universitär
VCI	Vena cava inferior
V/Q mismatch	Ventilations-Perfusions-Missverhältnis
W	Watt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood Units
vs.	versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vaskuläres Remodeling bei pulmonal arterieller Hypertonie (19).....	8
Abbildung 2: Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankung (10)	10
Abbildung 3: Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen (10)	12
Abbildung 4: Ätiologie und Pathophysiologie der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (24)	13
Abbildung 5: Entstehung des Uncouplings und des rechtsventrikulären Versagens	18
Abbildung 6: Der rechtsventrikuläre Adaptionmechanismus bei pulmonaler Hypertonie (33)	20
Abbildung 7: Zero Reference Level und kalte Kochsalzlösung (a) für die Thermodilution (b)	25
Abbildung 8: a: Belastungs-Rechtsherzkatheter-Untersuchung; b: Einstellung der Belastung auf 50 Watt	26
Abbildung 9: Echokardiographische Untersuchung des rechten Herzes	28
Abbildung 10: Equipment eines 6-Minuten Gehtests (a) in der pulmologischen Ambulanz (b)	29
Abbildung 11: a: Spiroergometer der pulmologischen Ambulanz Graz; b: Spiroergometrie-Untersuchung	30
Abbildung 12: a: Analysegerät ABL 800 Flex zur Messung der Blutgase; b: Musterbeispiel einer Blutgasanalyse.....	32
Abbildung 13: Übersicht über die Komorbiditäten.....	36
Abbildung 14: NYHA-Klassen der PatientInnen.....	39
Abbildung 15: Komorbiditäten in Coupling-Gruppen	41
Abbildung 16: Gruppenvergleiche nach Coupling (TAPSE/sPAP Ratio (mm/mmHg))....	45
Abbildung 17: Todesursachen in Coupling-Gruppen	48
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven: 10-Jahres-Überleben in Coupling-Gruppen	49
Abbildung 19: Häufigsten Ursachen einer Hospitalisierung.....	49
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven: 10-Jahres-Hospitalisierung nach Coupling-Gruppen	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der pulmonalen Hypertonie (10).....	3
Tabelle 2: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (10).....	4
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation (64).....	33
Tabelle 4: Baseline Charakteristika und Therapie	35
Tabelle 5: Laborparameter der PatientInnen.....	36
Tabelle 6: Lungenfunktionsparameter und Raucherstatus der PatientInnen.....	37
Tabelle 7: Parameter der Echokardiographie der PatientInnen.....	37
Tabelle 8: Hämodynamische Parameter in Ruhe und bei maximaler Belastung	38
Tabelle 9: Parameter der Belastung der PatientInnen	38
Tabelle 10: Demographische Parameter, NYHA-Klasse und NT-pro-BNP anhand von Coupling-Gruppen.....	40
Tabelle 11: Definition relevanter kardiopulmonaler Komorbiditäten.....	41
Tabelle 12: Parameter der Lungenfunktion und des Raucherstatus anhand von Coupling- Gruppen.....	42
Tabelle 13: Echokardiographie-Untersuchung in Coupling-Gruppen	42
Tabelle 14: Rechtsherzkatheter-Untersuchung anhand von Coupling-Gruppen.....	43
Tabelle 15: Gehstrecke anhand der Coupling-Gruppen.....	44
Tabelle 16: Spiroergometrie anhand der Coupling-Gruppen.....	44
Tabelle 17: Korrelationsanalysen im Gesamtkollektiv	47

1 Einleitung

1.1 Die pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist durch einen erhöhten mittleren pulmonal arteriellen Druck (mPAP) definiert. Sie tritt bei unterschiedlichen pathophysiologischen Störungen auf und ihre Genese ist multifaktoriell (1).

Geschichtlich wurde im Jahr 1961 beim Zusammentreffen von ExpertInnen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für chronische Lungenerkrankungen (Chronic Cor Pulmonale) zum ersten Mal festgehalten, dass der mPAP in Ruhe, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK), bei Gesunden um 15mmHg liegt. In dem Bericht aus 1961 wird außerdem festgehalten, dass der mPAP 20mmHg so gut wie nie überschreitet (2). 1973 fand schließlich das erste Weltsymposium für pulmonale Hypertonie in Genf statt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die PH als $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ definiert. Es wurde vermerkt, dass dieser empirische Richtwert dazu diene, eine primäre PH von anderen Formen der PH zu unterscheiden, welche laut WHO durch einen niedrigeren mPAP gekennzeichnet seien (3). Bis 2013 wurde diese Definition der primären PH in den Weltsymposien übernommen, um Überdiagnosen und -behandlungen der PH zu vermeiden (4). Heutzutage ist der Terminus „Primäre PH“ obsolet.

In den Jahren zwischen den Weltsymposien von 1998 und 2008 wurde es immer einfacher, die PH anhand der Form des rechten und linken Herzens in der Echokardiographie zu charakterisieren. Unter Verwendung der Doppler-Echokardiographie war zudem eine nicht invasive Abschätzung des systolischen pulmonal arteriellen Druckes und des Herzzeitvolumens möglich geworden. Die Abschätzung dieser hämodynamischen Parameter führte zur Erkenntnis, dass Komplikationen im Rahmen einer PH bei manchen Krankheiten häufiger auftraten als bei anderen (5). Im Zuge des 4. Weltsymposiums über pulmonale Hypertonie im Jahr 2008 wurde daher eine klinische Klassifikation der PH etabliert, in welcher diese basierend auf den zugrunde liegenden Erkrankungen und Behandlungen gruppiert wurde (6). Dies gab 2009 den Anlass für die European Society of Cardiology (ESC) und die European Respiratory Society (ERS), Empfehlungen zur Klassifikation und Behandlung der PH zu veröffentlichen. Die Definition der PH als $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ in der RHK-Untersuchung wurde damit erstmals in offizielle Leitlinien aufgenommen (5).

Bis 2022 wurde die PH durch einen mittels RHK gemessenen mPAP $\geq 25\text{mmHg}$ definiert (1). Bereits 2009 konnte in einer systematischen Literatur- und Metaanalyse jedoch festgestellt werden, dass der mPAP bei gesunden ProbandInnen in Ruhe bei $14 + 3\text{mmHg}$ liegt, während die Obergrenze des Normwerts 20mmHg beträgt (7). In den darauffolgenden Jahren konnte gezeigt werden, dass ein mPAP zwischen $21\text{-}25\text{mmHg}$ einen unabhängigen prognostischen Marker für eine erhöhte Mortalität darstellt (8,9). Aus diesen Gründen wurde in den aktuellen Leitlinien die Grenze des mPAP zur Definition einer PH auf $> 20\text{mmHg}$ gesenkt. Der Goldstandard zur Diagnosestellung einer PH ist heute immer noch der RHK (10).

1.1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie

Ein erhöhter mPAP alleine kann keine Aussage über die Ätiologie und Genese der PH treffen. Daher ist es obligat, weitere Parameter heranzuziehen, um zwischen verschiedenen Ursachen der PH unterscheiden zu können.

Der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) ist ein wesentlicher hämodynamischer Parameter für die Bestimmung des Gefäßwiderstandes im kleinen Kreislauf. Er errechnet sich aus der Differenz von mPAP und pulmonal arteriellem Verschlussdruck (PAWP), dividiert durch das Herzzeitvolumen (CO) ($\text{PVR} = (\text{mPAP} - \text{PAWP}) / \text{CO}$). Ein $\text{PVR} \geq 2$ Wood Units (WU) spricht für einen hohen vaskulären Widerstand in den Lungenarterien und weist daher auf eine präkapilläre PH hin. Der PVR wurde in der neuen Leitlinie von > 3 WU auf ≥ 2 WU gesenkt, da in Studien gezeigt werden konnte, dass ein $\text{PVR} \geq 2$ WU klinisch bedeutsam bei PatientInnen mit erhöhtem Lungenarteriendruck ist und in Zusammenhang mit einem schlechteren klinischen Outcome gebracht werden konnte. Dies gilt insbesondere für die präkapilläre PH (10).

Ein erhöhter PAWP > 15mmHg auf der anderen Seite impliziert erhöhte Füllungsdrücke im linken Herzen und weist auf eine postkapilläre Ursache der PH hin. Auch eine kombinierte prä- und postkapilläre PH ist möglich (10). Eine Übersicht über die aktuell gültigen Grenzwerte für eine präkapilläre, postkapilläre und kombinierte PH zeigt Tabelle 1:

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

Tabelle 1: Definition der pulmonalen Hypertonie (10)

1.1.2 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die Ätiologie der PH ist multifaktoriell. Sie wird in fünf klinische Gruppen kategorisiert. Diese Gliederung hat das Ziel, ähnliche klinische Präsentationen, pathophysiologische Vorgänge und hämodynamische Charakteristika zusammenzufassen, um PatientInnen ein geeignetes therapeutisches Regime anbieten zu können (Tabelle 2) (10).

Gruppe	Bezeichnung	Beschreibung
Gruppe 1	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	Idiopathisch; hereditär; medikamentös-toxisch; assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion, portale Hypertension, angeborenen Herzfehlern und Schistosomiasis
Gruppe 2	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit einer Linksherzerkrankung	Herzinsuffizienz mit reduzierter oder erhaltener Auswurfleistung; Herzklappenvitien; angeborene oder kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund deren eine postkapilläre PH entsteht
Gruppe 3	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie	Obstruktive, restriktive oder gemischt obstruktiv/restriktive Lungenerkrankungen; obstruktives Schlafapnoe-Syndrom; alveoläre Hypoventilation; Hypoxie ohne Lungenerkrankung; angeborene Lungenfehlbildungen
Gruppe 4	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	CTEPH; andere Verengungen der Pulmonalarterien (beispielsweise durch Tumoren oder Arteriitis)
Gruppe 5	Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus	Hämatologische, systemische und/oder metabolische Erkrankungen; chronische Niereninsuffizienz mit/ohne Hämodialyse; thrombotische Mikroangiopathie durch Lungentumor; fibrosierende Mediastinitis; komplexe angeborene Herzfehler

Tabelle 2: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (10)

1.2 Pulmonale Hypertonie bei Belastung

Abseits der pulmonalen Hämodynamik in Ruhe, bestand schon früh das Interesse an der kardiopulmonalen Belastungshämodynamik (7). Daher wurde 2004 die belastungsabhängige pulmonale Hypertonie (Exercise PH = EPH) erstmals in die ESC/ERS Guidelines für PH aufgenommen. Sie wurde als $mPAP > 30\text{mmHg}$ bei Belastung, gemessen durch den RHK, definiert (11). Während der Weltsymposien für PH von 2008 (12) und 2013 (4) konnten die teilnehmenden ExpertInnen allerdings keine hinreichenden Daten vorweisen, die den Grenzwert des $mPAP > 30\text{mmHg}$ für eine EPH stützten. Es wurde zudem festgestellt, dass auch bei Gesunden ein $mPAP > 30\text{mmHg}$ unter Belastung auftreten kann (7). Die AutorInnen der ESC/ERS Guidelines 2015 hatten demnach beschlossen, die EPH weder zu definieren, noch im klinischen Alltag zu verwenden (1).

In den darauffolgenden Jahren konnte allerdings in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine pathologische pulmonale Belastungshämodynamik klinisch relevant ist und mit einer schlechteren Prognose einhergeht (13–17). Darüber hinaus wurde dokumentiert, dass die Bestimmung eines altersunabhängigen Grenzwertes zwar nicht möglich ist, jedoch ein $mPAP/CO\text{-Slope} > 3\text{mmHg/L/min}$ bei Gesunden unter 60 Jahren nicht physiologisch ist und bei Gesunden über 60 Jahren nur sehr selten vorkommt (18). In den aktuellen Leitlinien wurde die EPH daher wieder aufgenommen und wird mit einem $mPAP/CO\text{-Slope} > 3\text{mmHg/L/min}$ definiert. Es muss beachtet werden, dass der $mPAP/CO\text{-Slope}$ dabei keine Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer Ursache zulässt. Hierfür eignet sich allerdings der $PAWP/CO\text{-Slope}$, der mit einem Schwellenwert von $> 2\text{mmHg/L/min}$ eine präkapilläre Komponente anzeigt, während ein $PAWP/CO\text{-Slope} \leq 2\text{mmHg/L/min}$ auf eine frühe Form einer Lungengefäßerkrankung hinweisen kann (10).

1.2.1 Pulmonale Belastungshämodynamik beim Gesunden

Um geeignete, standardisierte Parameter zur Definition einer EPH zu finden, mussten zuvor physiologische Werte für die kardiopulmonale Hämodynamik beim Gesunden definiert werden. Der Goldstandard zur Abschätzung der kardiopulmonalen Hämodynamik unter Belastung ist die RHK-Untersuchung.

In einer Analyse von *Kovacs et al. 2009* stellte sich heraus, dass der mPAP bei Belastung neben der Belastungsstufe auch stark abhängig vom Alter ist. Bei PatientInnen < 50 Jahren blieb der mPAP bei milder Belastung fast immer unter 30mmHg, während PatientInnen \geq 50 Jahren zu etwa 50% einen mPAP > 30mmHg hatten. Wie schon zuvor angenommen, ging zudem eine höhere Belastungsstufe mit einem höheren CO einher. Eine zuverlässige Interpretation des mPAP unter Belastung ist somit nur unter gleichzeitiger Bestimmung des CO möglich. Diese Erkenntnis führte zu der Folgerung, dass Veränderungen des mPAP bei zunehmender Belastung immer mit dem Anstieg des CO ins Verhältnis gesetzt werden sollten. Es demonstriert zudem, dass sich ein alleiniger mPAP-Wert für die Definition der EPH nicht eignet (7).

Des Weiteren konnte bestimmt werden, dass der mPAP/CO-Slope stark altersabhängig ist. In Rückenlage liegt die obere Grenze des Normalbereichs bei 1,6mmHg/L/min bei gesunden ProbandInnen mit durchschnittlich 30 Jahren und bei 3,3mmHg/L/min in einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren. Dies legt nahe, dass ein mPAP/CO-Slope > 3mmHg/L/min auch bei älteren PatientInnen als pathologisch angesehen werden kann und führte zur Etablierung ebendieses Grenzwertes für eine EPH in den neuen Leitlinien (10).

1.2.2 Pathophysiologie und Klinik der pulmonalen Hypertonie bei Belastung

Die kardiopulmonale Belastbarkeit spielt eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der PH. Sie ist ein Frühzeichen möglicher Lungengefäßerkrankungen (1).

Es ist bereits bekannt, dass PatientInnen mit einer PH eine eingeschränkte Belastbarkeit haben (10). PatientInnen mit eingeschränkter kardiopulmonaler Belastbarkeit bei PH präsentieren sich mit rascher Erschöpfung, Müdigkeit, Heiserkeit sowie einem Druckgefühl auf der Brust und Schwindel bei Belastung. Auch unspezifische Symptome wie ein belastungsinduziertes abdominelles Völlegefühl, Übelkeit und Gewichtszunahme sind möglich. Im Vordergrund steht allerdings das Kardinalsymptom der Belastungsdyspnoe, die bei zunehmend geringerer Anstrengung auftritt.

Selbst PatientInnen ohne manifeste PH, aber mit erhöhten pulmonalen Druck- und Widerstandswerten bei Belastung, haben eine erhöhte Mortalität verglichen mit PatientInnen mit normalen Belastungswerten. Eine Theorie der EPH ist, dass sie eine Frühform einer gestörten pulmonalen Hämodynamik darstellt und auch in eine solche übergehen kann (13,16). Unter Berücksichtigung dieses Aspektes, kann davon ausgegangen werden, dass die EPH, ähnlich wie die PH, multifaktoriell bedingt ist. Eine Vielzahl pathophysiologischer Mechanismen spielen dabei eine Rolle und führen letztendlich zu einer eingeschränkten Belastbarkeit (10).

Im Folgenden soll der bisherige Kenntnisstand über die kardiopulmonale Belastbarkeit der einzelnen PH-Gruppen zusammengestellt werden.

1.2.2.1 Pulmonal arterielle Hypertonie

Bei einer PAH kommt es zum vaskulären Remodeling der Pulmonalarterien mit Intimaproliferation, Mediahypertrophie und typischen plexiformen Läsionen (Abbildung 1). Anfangs beschränkt sich dieser Umbauprozess auf die kleinen distalen Pulmonalarterien. Bei fortschreitender Erkrankung wird die Compliance größerer Pulmonalgefäße herabgesetzt. Das Resultat des Remodelings ist die Verengung der Pulmonalgefäße, was einen erhöhten Widerstand zur Folge hat. Dessen Konsequenz wiederum ist die progrediente Zunahme der RV-Nachlast, welche zu einer Mehrbelastung des RV führt. Kommt es zu einem chronischen Anstieg des mPAP in Ruhe, führt dies im Rahmen einer rechtskardialen Dekompensation zur Abnahme des Herzzeitvolumen. Das abfallende Herzzeitvolumen bedingt eine Tachykardie mit einer kürzeren diastolischen Füllung des RV. Durch das

geringere diastolische Blutvolumen und die höhere Herzfrequenz sinken Vorlast und Schlagvolumen, wodurch die Dehnung der Pulmonalarterien weiter eingeschränkt wird. Die starke Konstriktion der Gefäße der Lungenstrombahn und das verminderte HZV bedingen Dyspnoe und somit eine eingeschränkte Belastung (19).

Selbst bei PatientInnen, die im Ruhezustand die gesteigerte Nachlast des RV durch Erhöhung der myokardialen Kontraktilität kompensieren, kann es unter Belastung zu einem überproportionalen Anstieg des mPAP kommen. Auch bei Belastung kann der mPAP so hoch ansteigen, dass es dabei zur Dekompensation des RV kommt (= Uncoupling) (20).

Bei der RHK-Untersuchung ist dann ein erhöhter mPAP im Verhältnis zum CO messbar, der PAWP bleibt im Verhältnis zum CO unter 2 mmHg/L/min. Ein normaler PAWP bei erhöhtem mPAP bedeutet, dass der transpulmonale Gradient (TPG = mPAP-PAWP) erhöht ist. (10).

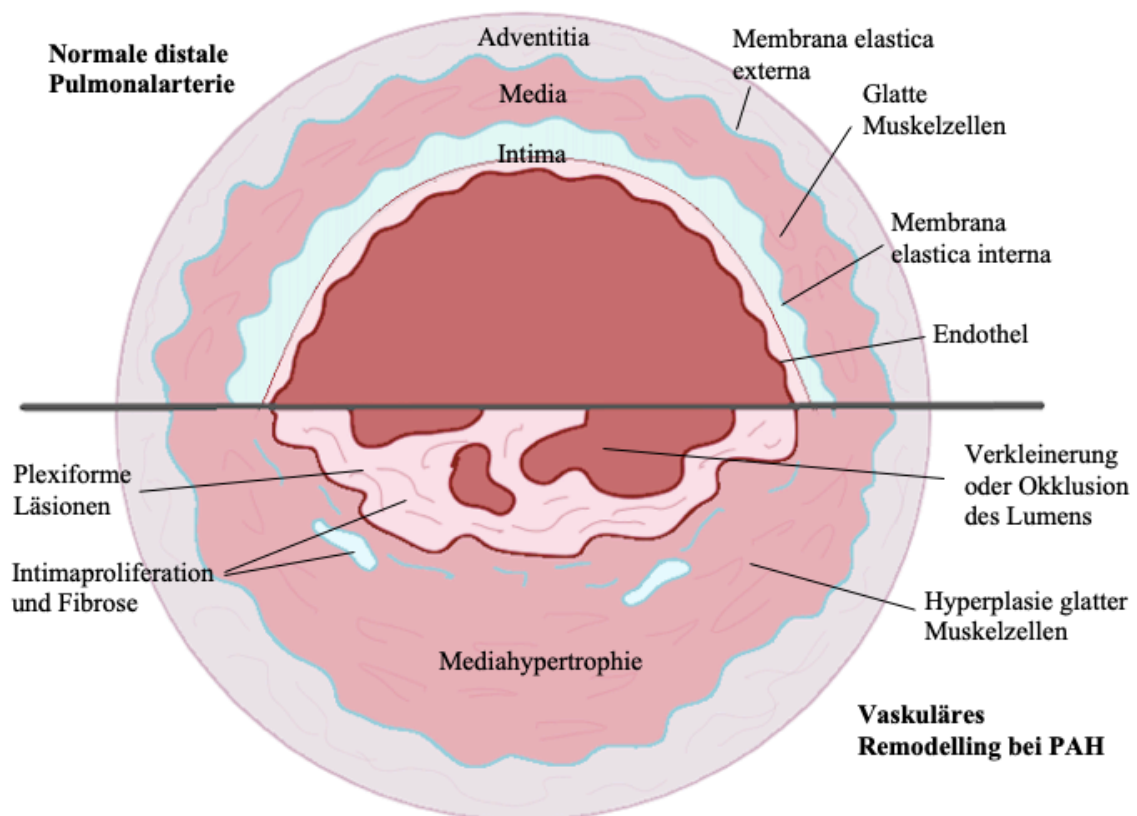


Abbildung 1: Vaskuläres Remodeling bei pulmonal arterieller Hypertonie (19)

1.2.2.2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

Die PH bei Linksherzerkrankung stellt mit 65-80% die häufigste Form der pulmonalen Hypertonie dar. Durch Erkrankungen der Aorten- oder Mitralklappe und Herzinsuffizienz kommt es zum Anstieg des linksatrialen Druckes. Unabhängig von der Ursache führt dieser zu einem erhöhten pulmonal venösen Druck und schließlich auch zum Anstieg des pulmonal arteriellen Druckes. Daher handelt es sich bei der PH bei LinksherzpatientInnen um eine postkapilläre PH. Der invasiv gemessene PAWP ist definitionsgemäß $> 15\text{mmHg}$ (Abbildung 2) (10).

Zu den häufigsten Ursachen der eingeschränkten Belastung bei PatientInnen mit Linksherzerkrankungen zählen die Mitralinsuffizienz (MINS) und die Aortenstenose (AST). Beim Vorliegen einer MINS kommt es durch den insuffizienten Schluss der Segelklappe zur Regurgitation von Volumen aus dem linken Ventrikel (LV) in das linke Atrium (LA). Durch dieses Pendelvolumen sinkt das Schlagvolumen erheblich. Der LV versucht kompensatorisch das Auswurfvolumen durch eine Erhöhung der Wandspannung zu vergrößern. Das Resultat ist eine Hypertrophie, später eine Dilatation des LV bis hin zur Dekompensation (Vorwärtsversagen). Des Weiteren kommt es durch die Regurgitation zu einem Rückstau von Blut in die Pulmonalgefäße und infolge dessen zu einer Zunahme der Rechtsherzbelastung und der pulmonal arteriellen Drücke bei Belastung.

Bei einer AST ist die Entleerung des LV behindert. Der LV kann den Widerstand der verengten Aortenklappe anfangs über eine gesteigerte Kontraktion kompensieren. Später kommt es jedoch auch hier zur Hypertrophie des LV und zu einer damit einhergehenden verminderten Dehnung des LV. Der Druck im LV und LA steigt an und das Schlagvolumen sinkt. Besonders bei körperlicher Anstrengung kann das Herz das benötigte Schlagvolumen nicht mehr aufbringen und es kommt zur Belastungsintoleranz (21).

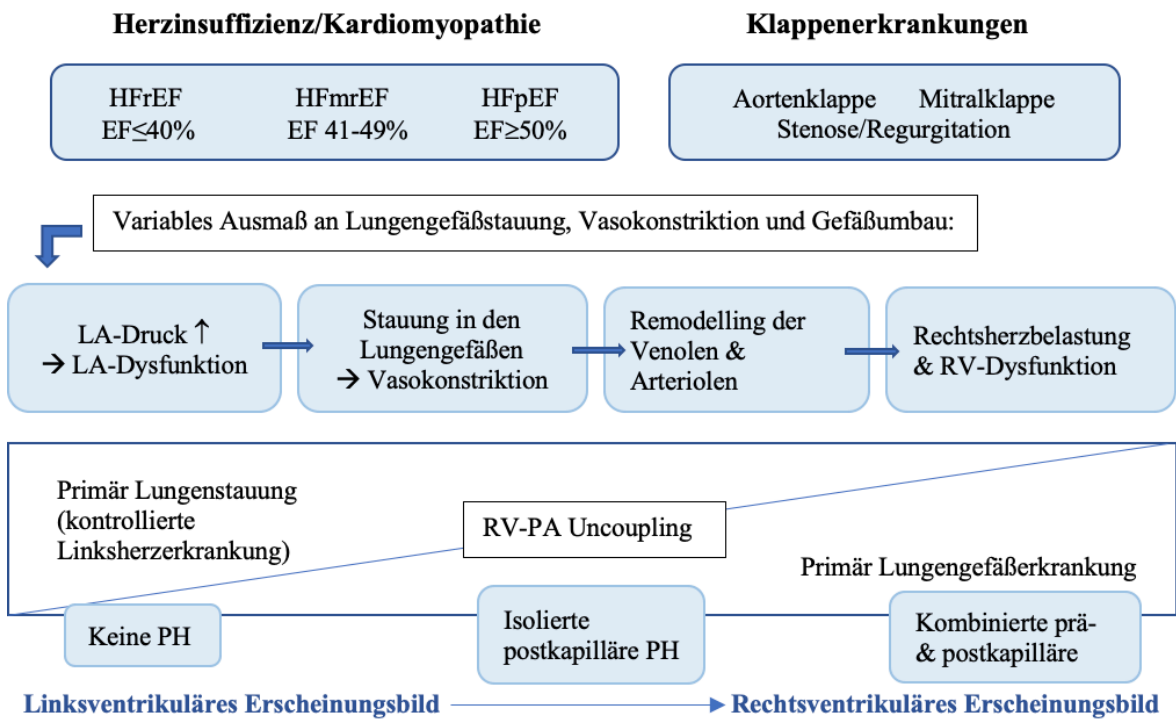


Abbildung 2: Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankung (10)

1.2.2.3 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

Lungenerkrankungen sind weitere häufige Ursachen einer PH. Die interstitielle Lungenfibrose, chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), aber auch die Kombination von Lungenfibrose und Emphysem (CPFE) können einer PH zugrunde liegen (Abbildung 3).

Auch eine chronische Hypoxie kann zu einer eingeschränkten Belastung führen. Dabei wird eine direkte Hypoxämie, beispielsweise durch eine Lungenfibrose, von einer Hypoventilation unterschieden, die anschließend zu einer alveolären Hypoxie führt. Eine Hypoventilation kann im Rahmen der COPD oder bei thorako-restriktiven Erkrankungen auftreten. Diese Lungenerkrankungen bedingen den Umbau der Atemwege, des Lungenparenchyms und der Gefäße.

Der vollständige Mechanismus zur Entstehung einer PH bei vorliegender Lungenerkrankung ist noch nicht zur Gänze verstanden. In jedem Fall führt die Hypoxämie zur Vasokonstriktion in schlecht belüfteten Lungenarealen. Dieser sogenannte Euler-Liljestrand-Reflex ist physiologisch und soll die Oxygenierung des Blutes verbessern, indem es das Shuntvolumen in schlecht belüfteten Alveolen reduziert. Bei chronischer Hypoxämie kommt es jedoch zu einem V/Q Mismatch aufgrund zu wenig ventilierter Areale und kompensatorisch vasokonstriktiver Gefäße. Der chronisch erhöhte Gefäßwiderstand führt zu einem reflektorisch hypertrophierten RV, um genug Volumen für den Körperkreislauf zur Verfügung zu stellen. Diese rechtsventrikuläre Vergrößerung wird „Cor pulmonale“ genannt und führt bei längerem Bestehen zu einer Belastungseinschränkung mit pulmonaler Hypertonie (22). Hinzuzufügen ist, dass es bei diesen PatientInnen unter Belastung zu einem Anstieg der intrathorakalen Druckschwankungen und zu einem Anstieg des durchschnittlichen intrathorakalen Druckes kommt. Diese Veränderungen der Druckverhältnisse verhindern zusätzlich den venösen Rückfluss zum Herzen, wodurch das Schlagvolumen wiederum sinkt und die Belastungsintoleranz fördert. Ein Anstieg des intrathorakalen Druckes trägt außerdem zur Erhöhung des mPAP bei. Dies kann durch einen Anstieg des rechtsatrialen Druckes (RAP) im Belastungs-RHK erkannt werden (10).

Die CPFE, dessen Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist, bildet einen Sonderfall der Lungenerkrankungen. Da PatientInnen mit CPFE sowohl ein Emphysem als auch eine Lungenfibrose haben, kommt es zu einer stark ausgeprägten Belastungseinschränkung. Umbauprozesse der Atemwege im Rahmen der Fibrose führen

zur Gasaustauschstörung mit schwerer Hypoxämie. Die Lungenvolumina in der Lungenfunktionsuntersuchung bleiben dabei beinahe unverändert (23).

Es ist zudem möglich, dass aufgrund einer schweren Lungenerkrankung die Anzahl der Lungengefäße stark reduziert wird. Durch die Abnahme des Gefäßquerschnitts kommt es auch hier zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands und schlussendlich zu rechtsventrikulärem Versagen (22).

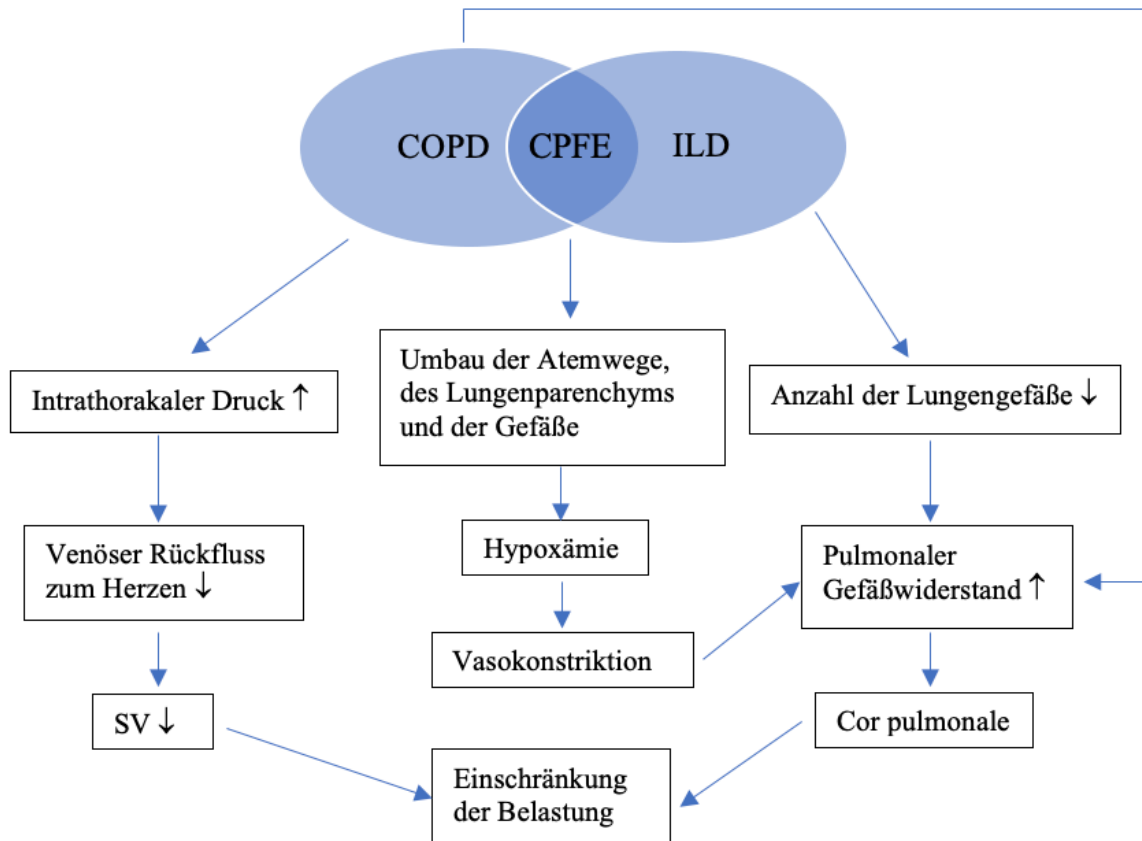


Abbildung 3: Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen (10)

1.2.2.4 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie

PatientInnen mit einer chronisch-thromboembolischen PH (CTEPH) leiden unter einem Umbau der Widerstandsgefäße der Lunge, der durch chronische Thromboembolien entsteht. Es wird davon ausgegangen, dass die Entstehung eines fibrösen Gefäßverschlusses ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren ist. Entzündung, Hemmung der Gefäßneubildung, Erkrankungen der kleinen Gefäße, zirkulierende Mikropartikel, abnormes Fibrinogen und Splenektomie begünstigen die Bildung fibrotischer Gerinnsel, die zur chronischen Obstruktion der Pulmonalarterien führen (Abbildung 4). Durch den Verschluss dieser Gefäße werden Lungenareale ventilert, die nicht perfundiert werden und es findet weniger Gasaustausch statt. Dieses Ventilations-Perfusions Missverhältnis lässt sich sowohl in der Lungenszintigraphie als auch in der digitalen Subtraktionsangiographie darstellen. Der chronische Verschluss der Gefäße führt zu einer erhöhten Nachlast und Wandbelastung des RV, die zu einer Hypertrophie des RV führen. In weiterer Folge kommt es bei körperlicher Anstrengung zur Belastungsdyspnoe und in späteren Stadien zu einem rechtsventrikulären Versagen (24).

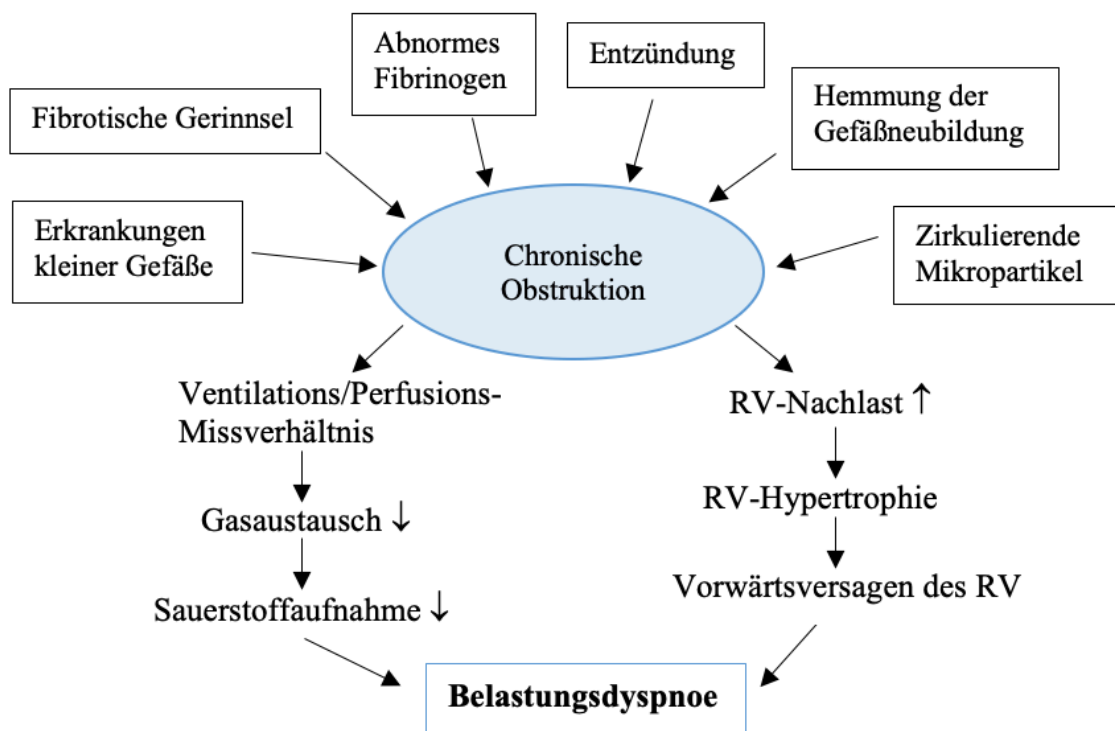


Abbildung 4: Ätiologie und Pathophysiologie der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (24)

1.2.3 Die Diagnose der pulmonalen Hypertonie bei Belastung

PatientInnen mit einer EPH stellen sich typischerweise mit Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung vor. Primär werden, anschließend an eine körperliche Untersuchung, Lungenfunktionsdiagnostik, Thorax Röntgen oder Computertomographie durchgeführt. Mittels Echokardiographie und Elektrokardiogramm können relevante kardiale und pulmologische Ursachen der Belastungsdyspnoe nachgewiesen werden. Stellen sich die Befunde dieser Untersuchungen als unauffällig dar, sollte die Ursache der Belastungsdyspnoe unter Belastungsbedingungen weiter untersucht werden.

Goldstandard zur Abschätzung der kardiopulmonalen Hämodynamik unter Belastung ist nach wie vor die RHK-Untersuchung (27). Diese wird in aller Regel dann durchgeführt, wenn eine unklare Belastungsdyspnoe bei normaler Ruhe-Hämodynamik in der RHK-Untersuchung besteht. (10). Eine Belastungs-RHK-Untersuchung ist verglichen mit einer RHK-Untersuchung in Ruhe mit keinem zusätzlichen Komplikationsrisiko assoziiert (27). Während der Untersuchung werden mehrere Belastungsstufen durchlaufen, in welchen jeweils dieselben hämodynamischen Parameter erhoben und berechnet werden. Neben mPAP, systolischem pulmonal arteriellem Druck (sPAP) und diastolischem pulmonal arteriellem Druck (dPAP) werden auch der pulmonal arterielle Verschlussdruck (PAWP), der rechtsatriale Druck (RAP), das Herzzeitvolumen (CO), die Herzfrequenz und der systemische Blutdruck gemessen. Der totale pulmonale Widerstand (TPR), der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) und der kardiale Index (CI) sowie mPAP/CO- und PAWP/CO-Slope werden aus diesen Variablen für jede Belastungsstufe berechnet (28).

PatientInnen mit einer frühen Lungengefäßerkrankung haben einen wenig erhöhten oder sogar normalen PVR in Ruhe, während der mPAP bei Belastung im Verhältnis zum CO überproportional ansteigt. Dies äußert sich in einem mPAP/CO-Slope $> 3\text{mmHg/L/min}$. Der PAWP/CO-Slope bleibt dabei $< 2\text{mmHg/L/min}$.

PatientInnen mit einer Linksherzerkrankung, die einen normalen PAWP in Ruhe haben, können unter Belastung einen überproportionalen Anstieg von mPAP und PAWP mit einem PAWP/CO Slope $> 2\text{WU}$ aufweisen. Dies ist hinweisend auf eine postkapilläre Genese der Leistungslimitierung.

Bei PatientInnen mit CTEPH zeigen sich meist Zeichen einer präkapillären PH im Belastungs-RHK. Diese äußern sich durch einen Anstieg des mPAP und PVR bei gleichzeitigem PAWP $\leq 15\text{mmHg}$ (10).

1.2.4 Evaluierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit

Die kardiopulmonale Belastung kann auch nicht-invasiv mittels 6-Minuten Gehtest (6MGT) oder Spiroergometrie evaluiert werden. Häufiger wird der 6-Minuten-Gehtest angewendet, da er kostengünstig und einfach durchzuführen ist. Obwohl der Test unter anderem von Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Begleiterkrankungen, Sauerstoff-Bedarf und Motivation beeinflusst wird, wurde bereits gezeigt, dass er eine prognostische Bedeutung bei PatientInnen mit PAH hat (10). Eine in 2018 durchgeführte Studie konnte zudem zeigen, dass sich Schwellenwerte von $< 165\text{m}$ und $> 440\text{m}$ Gehstrecke hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität am geeignetsten darstellen. PatientInnen mit einer Gehstrecke $< 165\text{m}$ sollten daher sorgfältig überwacht werden, während PatientInnen mit einer Gehstrecke $> 440\text{m}$ ein geringes Risiko haben, innerhalb eines Jahre zu versterben (29).

Die Spiroergometrie ist eine weitere geeignete Untersuchung, um mögliche Ursachen einer Belastungseinschränkung zu beurteilen. Die Untersuchung wird in der Regel als maximaler Belastungstest durchgeführt und ist auch für PatientInnen mit einer hohen Belastungsintoleranz sicher (10). Mithilfe der Spiroergometrie können kardiale von pulmonalen und muskulären Ursachen der Belastungseinschränkung unterschieden werden. Bei einer kardialen Limitierung sollte auf den Sauerstoffpuls ($\text{VO}_2\text{max}/\text{HF}$) geachtet werden, welcher jene Menge an Sauerstoff beschreibt, die pro Herzschlag an die periphere Muskulatur abgegeben wird. Eine Abnahme des Sauerstoffpulses ist Ausdruck eines verminderten Schlagvolumens und deutet auf eine Herzinsuffizienz hin. PatientInnen mit interstitieller Lungenerkrankung können ein sogenanntes „restriktives Atemmuster“ zeigen. Ihre Ventilation kann in fortgeschrittenen Stadien lediglich über einer Erhöhung der Atemfrequenz gesteigert werden, anders als PatientInnen mit COPD, die ihre Ventilation durch Erhöhung des Atemzugvolumens verbessern. COPD-PatientInnen, bei Vorhandensein eines Emphysems, haben aufgrund dessen auch ein geringeres endexpiratorisches Volumen, welches sich durch eine Verschiebung der Fluss/Volumen-Kurven in Richtung totaler Lungenkapazität (TLC) äußert. Leistungseinschränkung aufgrund von mangelnder Fitness lässt sich von kardialen und pulmonalen Ursachen durch einen normalen Sauerstoffpuls und fehlende Verschiebung der Fluss/Volumen-Kurven in Richtung TLC unterscheiden (30).

PatientInnen mit einer PAH zeigen typischerweise ein erhöhtes Verhältnis von Atemminutenvolumen zur Abgabe von Kohlenstoffdioxid (VE/VCO_2) und eine niedrige

maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$). Es lassen sich jedoch nur begrenzt Zuordnungen treffen, da diese Werte auch für eine Linksherzinsuffizienz oder eine COPD sprechen können, insbesondere, wenn die Werte nur knapp über dem Normbereich liegen (10). PatientInnen mit CTEPH können weitere Hinweise auf Perfusionsdefekte in der Spiroergometrie aufweisen.

1.2.5 Der kardiale Marker NTproBNP

Das natriuretische pro-brain Peptid NT-pro-BNP ist ein Marker für die Belastung des Myokards. Die Bildung seiner Vorstufen in Vorhof und Kammer wird durch die Erhöhung der enddiastolischen Wandspannung initiiert, die unter anderem bei Rechtsherzbelastung auftritt. NT-pro-BNP ist nicht spezifisch für die PH, da es auch bei anderen Formen von Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, atrialen und ventrikulären Arrhythmien und Herzklappenerkrankungen erhöht sein kann. Die Schwellenwerte von < 300 , $300-1400$ und $> 1400\text{pg/mL}$ gelten als ein Äquivalent für ein niedriges, mittleres und hohes Risiko für zukünftige Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse. Außerdem können diese Schwellenwerte dabei helfen, das Ansprechen einer Behandlung besser abzuschätzen (10,31).

Eine Einschränkung der Nierenfunktion führt zur Anhäufung des NT-pro-BNPs und kann die Aussagekraft des Peptids einschränken. Bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz können demnach nur limitiert Aussagen über das Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos getroffen werden (32).

1.3 Rechtsventrikuläre Funktion, Coupling und Uncoupling

Die Funktion des RV ist für die Prognose der PH wesentlich (33). Auch bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfleistung konnte gezeigt werden, dass die RV-Funktion bestimmend für den Grad der Belastungseinschränkung ist (34). Zum Einfluss des Uncouplings auf PatientInnen mit EPH gibt es nach unserem Kenntnisstand bislang keine Studien.

Die Funktion des rechten Ventrikels wird maßgeblich durch die Fähigkeit bestimmt, auf Veränderungen der Vor- und Nachlast adäquat zu reagieren. Die Nachlast ist definiert als jene Kräfte, die der Muskelkontraktion der Herzkammern entgegenwirken. Die rechtsventrikuläre Nachlast entsteht durch Veränderungen von Druck- und Widerstandsverhältnissen der pulmonalen Zirkulation (35). Bei kurzzeitiger Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast sinkt das Schlagvolumen, sodass nach Beendigung der Herzaktion mehr Volumen in der rechten Herzkammer zurückbleibt mit damit verbundener stärkerer Vordehnung der Sarkomere und optimaler Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente. Dieser sogenannte „Frank-Starling-Mechanismus“ ermöglicht durch die erhöhte Kontraktionskraft ein höheres enddiastolisches Volumen.

Bei chronischer Erhöhung der Nachlast passt sich der RV an die Nachlasterhöhung an, indem er zunächst seine Kontraktilität erhöht. Diese Anpassung wird als rechtsventrikuläres pulmonal arterielles (RV-PA) Coupling bezeichnet und wurde erstmals im Jahr 2004 bei PAH PatientInnen beschrieben (25,36). Bei der PH kommt es aus verschiedenen Gründen zu einer Druck- und Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf, was eine permanente Mehrbelastung für den RV darstellt. In kompensierten und früheren Stadien der PH ist in der Regel das RV-PA Coupling erhalten. Der RV kann seine Kontraktilität nicht zuletzt durch Hypertrophie steigern.

In späteren Stadien jedoch, wenn es zu einer Ausschöpfung dieser Kompensations- und Anpassungsmechanismen kommt, ist der RV ab einem gewissen Punkt nicht mehr in der Lage, seine Kontraktilität weiter zu steigern. Man spricht dann von einem RV-PA Uncoupling. In weiterer Folge kommt es zu einer zunehmenden Dilatation des RV, wodurch die Wandspannung des rechten Ventrikels steigt. Die erhöhte Wandspannung bedingt einen höheren Sauerstoffbedarf und senkt gleichzeitig die Perfusion des Myokards. Dadurch nimmt die Fähigkeit des RV zur Kontraktion weiter ab und die Dilatation nimmt zu. Die

Perfusion der Koronararterien des RV sinkt schließlich so weit ab, dass es zum Versagen des RV kommt (Abbildung 5) (26).

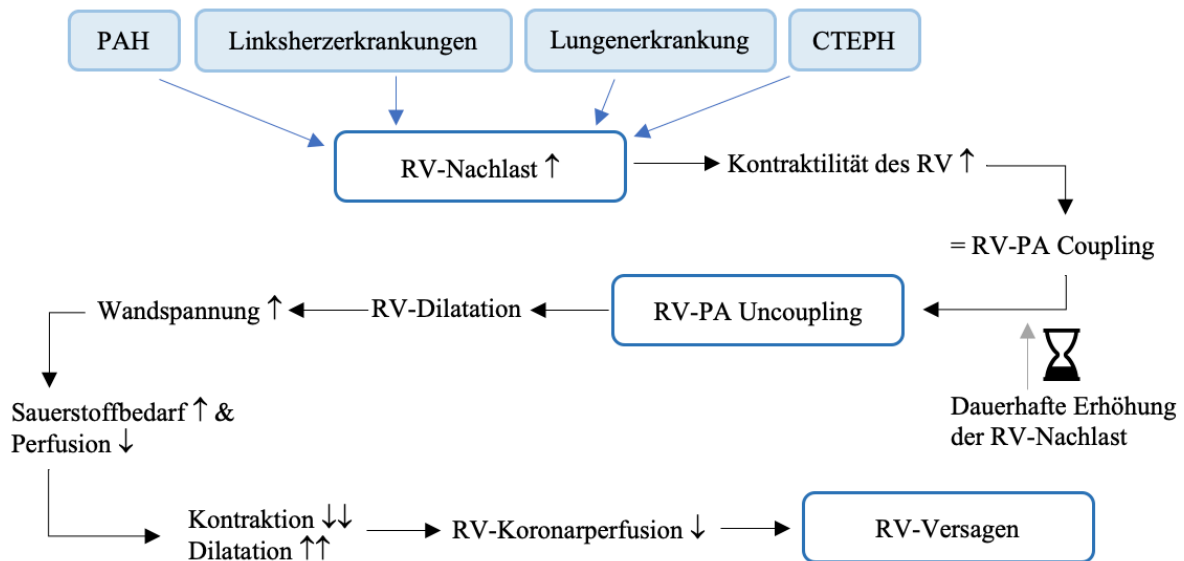


Abbildung 5: Entstehung des Uncouplings und des rechtsventrikulären Versagens

Die gesteigerte RV-Nachlast bedingt ein Vorwärtsversagen des RV mit einer geringeren Auswurfleistung. Das Vorwärtsversagen äußert sich durch eine Zyanose der Lippen, Blässe, Schwindel, kühle Extremitäten und einer verlängerte Rekapillarierungszeit.

Das erhöhte enddiastolische Volumen und der erhöhte Druck im RV sind Ursache des Rückwärtsversagens des RV. Der Blutrückstau führt zu gestauten Jugularvenen, Aszites und peripheren Ödemen (10).

1.3.1 Messung des rechtsventrikulären pulmonal arteriellen Couplings

Der Goldstandard zur Messung des RV-PA Couplings ist die Ermittlung von Druck-Volumen-Beziehungen mittels Druck-Volumen-Katheter (Conductance-Katheter). Er wird unter Ultraschallsicht in der Regel über die Vena jugularis interna, die Vena cava inferior (VCI) und den rechten Vorhof durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel eingebracht. Die Spitze des Conductance Katheters kommt unter sonographischer Kontrolle im Apex des RV zu liegen (33). Der Conductance Katheter misst gleichzeitig Druck und Volumen. Die Ermittlung des Volumens läuft über einen Stimulator-Mikroprozessor, der an den Katheter angeschlossen ist. Dieser gibt hochfrequenten Erregungsstrom mit niedriger Amperezahl an die Elektroden an der RV-Spitze und am rechten Vorhof ab. Die elektrische Leitfähigkeit und Spannungsdifferenzen werden von den übrigen Elektroden kontinuierlich gemessen. Änderungen der Leitfähigkeit sind Ausdruck der Änderung eines Segmentvolumens. Werden alle intrakavitären RV-Segmentvolumina addiert, kann das Gesamtvolumen errechnet werden (37).

Der Druck-Volumen-Katheter ermöglicht durch diese elektromagnetischen Felder die Erhebung der nachlastunabhängigen Kontraktilität. Die rechtsventrikuläre Kontraktilität ist durch die Steigung des enddiastolischen Drucks im Verhältnis zum endsystolischen Volumen gegeben und wird als endsystolische Elastizität (Ees) bezeichnet. Die Ees wird in Relation zur arteriellen Elastizität (Ea) gesetzt (Ees/Ea). Die Ea bildet hierbei ein Maß für den pulmonal vaskulären Widerstand, also der rechtsventrikulären Nachlast (33). Ees/Ea wird aus einer Reihe von Druck-Volumen-Schleifen berechnet, die über mehrere Herzzyklen bei abnehmender Vorlast gemessen werden. Das Senken der Vorlast ist entweder durch das Aufblasen eines Ballons in der VCI oder durch ein Valsalva-Manöver möglich (37).

Gegenüber dieser sogenannten „Multibeat-Methode“ steht die vereinfachte „Singlebeat-Methode“, bei welcher lediglich ein Herzschlag zur Ermittlung von Ees und Ea benötigt wird. Relative Volumenänderungen werden mithilfe einer Kombination von Druckmessungen im RV und dem pulmonal arteriellen Fluss berechnet (38). Bisher ist allerdings ungewiss, ob die Singlebeat-Methode zuverlässige Messungen für die Kontraktilität beim Menschen zulässt. *Inuzuka et al.* verglichen die Multibeat- mit der Singlebeat-Methode und konnten dabei nur eine geringe Korrelation zwischen den beiden Messmethoden feststellen (39).

Das aus Druck-Volumen-Schleifen evaluierte Verhältnis von Ees/Ea ermöglicht die Beschreibung des RV-PA Couplings (33).

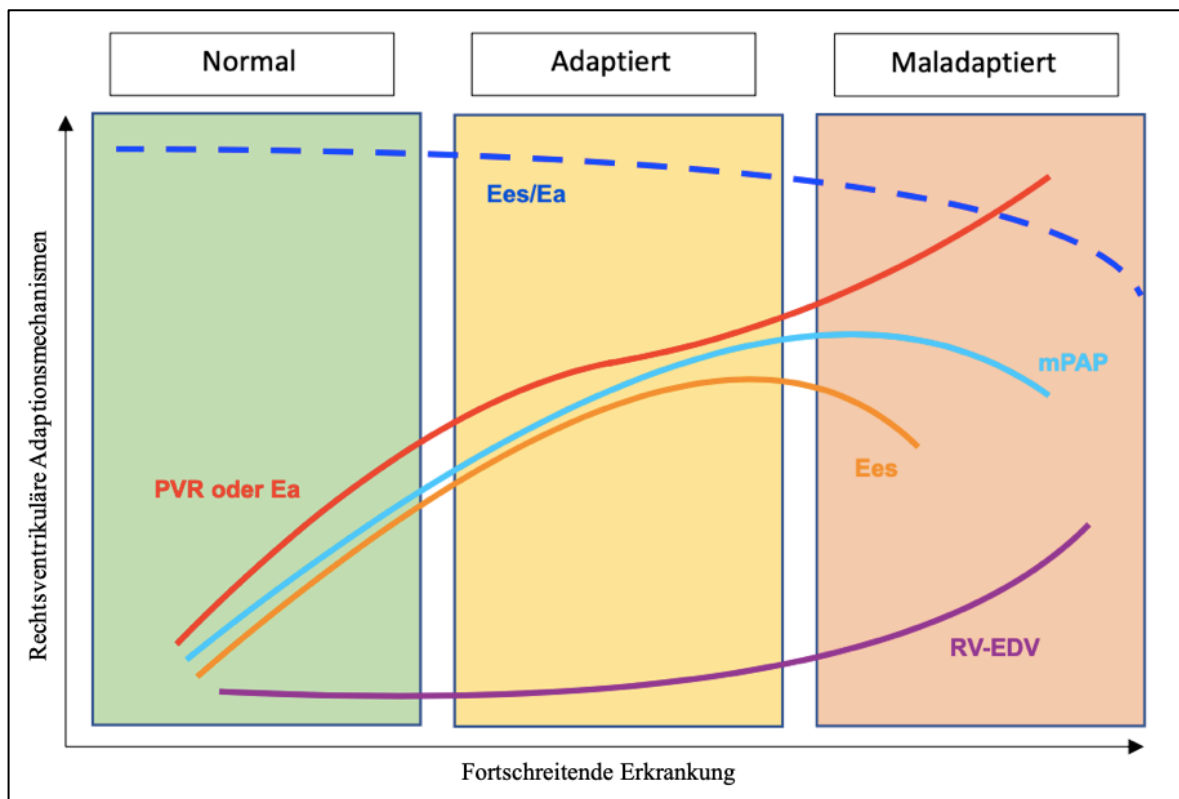


Abbildung 6: Der rechtsventrikuläre Adaptionsmechanismus bei pulmonaler Hypertonie (33)

Die obenstehende Abbildung 6 veranschaulicht das Zusammenspiel aller Faktoren bei der Adaptation des RV. Steigt die Nachlast (PVR/Ea) an, reagiert das rechte Herz mit einer Steigerung der lastunabhängigen Kontraktilität (Ees) durch Muskelhypertrophie. Dieser Mechanismus wird als homöometrische Adaption bezeichnet. Zunächst ist das RV-PA Coupling (Ees/Ea) erhalten. Steigt die Nachlast jedoch weiterhin an, verschiebt sich das Verhältnis von Ees/Ea zugunsten von Ea und es kommt zum RV-PA Uncoupling. In weiterer Folge wird versucht, das Schlagvolumen (SV) mittels RV-Dilatation (heterometrische Dilatation) zu erhalten (33).

Studien konnten belegen, dass die Technik des Druck-Volumen-Katheters valide Ergebnisse beim Menschen erbringt. Dennoch birgt seine Verwendung auch deutliche Nachteile, wie die Invasivität der Messungen, beträchtliche Gerätekosten und nicht zuletzt die Komplexität des Verfahrens und der Analyse der Daten. Nur wenige ÄrztInnen beherrschen die komplexe Technik der Untersuchung mittels Druck-Volumen-Katheter, was die Anwendung für ein breites PatientInnenspektrum erschwert. Aufgrund der Invasivität sollte die Untersuchung

mittels Druck-Volumen-Katheter nur mit Vorsicht und unter strenger klinischer Indikation durchgeführt werden (20,37).

Daher wurden in den letzten Jahren in vielen Studien nach vereinfachten Surrogaten für das RV-PA Coupling gesucht, wie der Analyse einer einfachen Druck-Zeit-Kurve, die lediglich auf Daten der RHK-Untersuchung beruhen, oder der Messung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens mittels kardialer Magnetresonanztomographie (40,41). Keiner dieser Werte setzte sich jedoch bisher in der klinischen Routine durch.

1.3.2 Echokardiographische Evaluierung des rechten Ventrikels und des Couplings

Die Echokardiographie ist für die Beurteilung der RV-Funktion von großer Bedeutung und gilt als eines der wichtigsten Screening-Instrumente für das Vorliegen einer PH. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie führt eine PH zur Drucküberlastung und Dysfunktion des RV, welche in der Echokardiographie dargestellt werden können. Da es keinen alleinigen echokardiographischen Parameter gibt, der eine zuverlässige Auskunft über den Status und die Ätiologie einer PH erlaubt, ist eine umfassende echokardiographische Untersuchung notwendig (1).

Diese schließt die Schätzung des sPAP ein. Dabei wird der Druckgradient zwischen RA und RV geschätzt. Die Berechnung des sPAP basiert auf der Spitzengeschwindigkeit der trikuspidalen Regurgitation (TRV) und der nicht-invasiven Schätzung des rechtsatrialen Druckes (RAP). Der geschätzte RAP ergibt sich aus dem Durchmesser und dem Kollaps der VCI während der Inspiration. Ein VCI Durchmesser von $\leq 2,1$ cm und ein Kollaps von $> 50\%$ während des Einatmens deuten auf einen normalen RA-Druck von 3mmHg (0-5mmHg) hin, während ein VCI Durchmesser $> 2,1$ cm mit einem inspiratorischen Kollaps von $< 50\%$ Ausdruck eines hohen RA-Drucks von 15mmHg (10-20mmHg) ist. Für Ergebnisse, die nicht in dieses Schema fallen, kann ein Zwischenwert von 8mmHg (5-10mmHg) verwendet werden. Vorzugsweise sollten sekundäre Indizes für einen erhöhten RAP, wie eine restriktive Füllung, ein $E/E' > 6$ oder das Dominieren des diastolischen Flusses in den Lebervenen, integriert werden (42,43).

Auch die systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene (TAPSE), der wichtigste Parameter der longitudinalen kontraktiven Funktion des RV, wird häufig als Marker der RV-Funktion benutzt. Der Grenzwert der TAPSE für eine Pathologie liegt bei < 17 mm. Eine

Studie mit 57 PAH PatientInnen konnte einen Zusammenhang zwischen TAPSE und dem Überleben feststellen (44). Allerdings ist die TAPSE hauptsächlich Ausdruck der basolateralen longitudinalen RV-Funktion und ist abhängig von Volumen sowie Vor- und Nachlast (45). Ein weiterer, im 2D-Echo gemessener, Parameter ist die RV-Fractional-Area-Change (FAC), definiert als: $(\text{enddiastolische Fläche (EDA)} - \text{endsystolische Fläche (ESA)}) / \text{enddiastolische Fläche} \times 100(\%)$. Auch bei der RV-FAC besteht eine Assoziation zur Prognose von PH-PatientInnen (45).

1.3.3 Die TAPSE/sPAP Ratio

Guazzi et al. schlugen 2013 eine nicht-invasive Beurteilung der RV-Kontraktilität vor. Die TAPSE, die Längsbewegung des Trikuspidalklappenannulus, wird dabei mit jener Kraft ins Verhältnis gesetzt, die zur Überwindung der auferlegten Nachlast benötigt wird (sPAP) (46).

Tello et al. konnten anschließend 2019 die echokardiographisch ermittelte TAPSE/sPAP Ratio als ein klinisch relevantes Surrogat des RV-PA Coupling validieren (47). Die prospektive Studie inkludierte 52 PatientInnen mit PAH und CTEPH. Mittels Conductance-Katheter wurden Druck-Volumen-Schleifen ermittelt und unter Anwendung der Single-Beat-Methode E_{es} und E_{ea} berechnet. Dabei konnte eine TAPSE/sPAP Ratio $< 0,31 \text{ mm/mmHg}$ ein RV-PA Uncoupling, definiert durch $E_{es}/E_{ea} < 0,805$, mit einer Sensitivität von 87,5% und einer Spezifität von 75,9% vorhersagen.

Es konnte der TAPSE/sPAP Ratio bereits klinische und prognostische Relevanz für PatientInnen mit PAH (48), Herzinsuffizienz (46), chronischer Lungenerkrankung (49) und CTED/CTEPH (50) zugeordnet werden.

Bisher sind uns allerdings keine Studien bekannt, die die klinische oder prognostische Relevanz der TAPSE/sPAP Ratio bei PatientInnen mit einer EPH untersucht haben. Zudem gibt es bis dato keine Daten, die den Zusammenhang zwischen der TAPSE/sPAP Ratio und einer eingeschränkten Belastbarkeit untersucht haben. Ziel dieser Diplomarbeit ist es daher, die klinische Relevanz der TAPSE/sPAP Ratio bei PatientInnen mit EPH retrospektiv zu analysieren und ihren Zusammenhang mit einer reduzierten Belastbarkeit zu untersuchen.

1.4 Hypothesen und Ziele

1.4.1 Hauptzielgröße

Die Hauptzielgröße in dieser Arbeit ist die TAPSE/sPAP Ratio als Surrogat für das RV-PA Coupling. Es soll gezeigt werden, ob ein Zusammenhang zwischen TAPSE/sPAP und einer abnormen Belastbarkeit, anhand des 6MGT, und einer eingeschränkten Prognose besteht. Für die Diagnose einer EPH sollen Parameter der Belastungs-Rechtsherzkatheters (RHK) nach den aktuellen Leitlinien herangezogen werden (10).

1.4.2 Nebenzielgrößen

Nebenzielgrößen stellen weitere Werte der Belastungshämodynamik und Belastbarkeit, wie spiroergometrische Parameter dar. Außerdem sollen Hospitalisierungs- und Labordaten, insbesondere das NT-pro-BNP, untersucht werden.

2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. In Kapitel 2.1 wird auf die Studienpopulation eingegangen, bevor Kapitel 2.2 die durchgeführten Untersuchungen näher beschreibt.

2.1 Studienpopulation

Es wurden konsekutive PatientInnen eingeschlossen, die im Zuge ihrer klinischen Routine, aufgrund des begründeten medizinischen Verdachts einer PH oder EPH, von ÄrztInnen in der Ambulanz der Pneumologie des LKH-Univ. Klinikums Graz untersucht wurden. Die Untersuchung sollte sowohl invasive Belastungs-Rechtsherzkatheterdaten als auch transthorakale Echokardiographiedaten beinhalten.

Die für die Studie relevanten Daten wurden im Zeitraum von Jänner 2006 bis Februar 2023 von MitarbeiterInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz in erhoben.

2.1.1 Einschlusskriterien

In diese Studie wurden alle volljährigen männlichen und weiblichen PatientInnen mit EPH eingeschlossen. Alle PatientInnen haben sowohl eine Ruhe-RHK, eine Belastungs-RHK als auch eine transthorakale Ruhe-Echokardiographie erhalten. Dabei mussten invasive Rechtsherzkatheterdaten in Ruhe sowie von mindestens einer Belastungsstufe vorliegen. Die Echokardiographie musste in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang zur RHK-Untersuchung sein. Die maximale Abweichung durfte 3 Monate nicht überschreiten. Das Vorliegen von TAPSE- und sPAP-Werten war obligat. Ebenso musste eine Belastungsuntersuchung in Form eines 6-Minuten-Gehtests oder einer Spiroergometrie stattgefunden haben.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien beinhalten das Fehlen von relevanten Rechtsherzkatheterdaten, insbesondere die des mPAP oder CO in Ruhe und bei maximaler Belastung, sowie eine fehlende Echokardiographie im angegebenen Zeitraum von 3 Monaten vor oder nach Durchführung des Belastungs-Rechtsherzkatheters oder bei vorhandener Echokardiographie das Fehlen von TAPSE- oder sPAP-Werten.

2.2 Durchgeführte Untersuchungen

2.2.1 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter ist der Goldstandard für die Diagnose und Klassifizierung einer PH und wurde bei allen PatientInnen durchgeführt. Hierbei wurde ein Swan-Ganz Katheter in Rückenlage unter Lokalanästhesie perkutan über die Vena jugularis interna in die Pulmonalarterie eingeführt und in die Wedge Position gebracht. Anschließend wurden pulmonale Drucke über mehrere Atemzyklen aufgenommen und gemittelt (51). Das „Zero Reference Level“, auch Nullreferenz genannt, lag auf Höhe der mittleren thorakalen Ebene und des rechten Atriums (Abbildung 7a) (52). Die Messungen für sPAP, dPAP und mPAP, PAWP und RAP wurden durchgeführt und über mindestens drei Atemzüge gemittelt. Diese Parameter ermöglichten nicht nur die Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR), der durch die Formel $(mPAP-PAWP)/CO$ berechnet wird, sondern auch die Ermittlung des pulmonalen Gesamtwiderstands (TPR) über den Quotienten aus mPAP und CO (53). Für die Durchführung der Thermodilution wurde eine kalte Kochsalzlösung mit bekannter Temperatur und Volumen in den rechten Vorhof injiziert (Abbildung 7a). Distal der Injektion in der Pulmonalarterie maß eine Temperatursonde den Temperaturabfall. Mithilfe eines Computers ließ sich anhand des Temperaturverlaufes das Herzzeitvolumen ermitteln (Abbildung 7b).

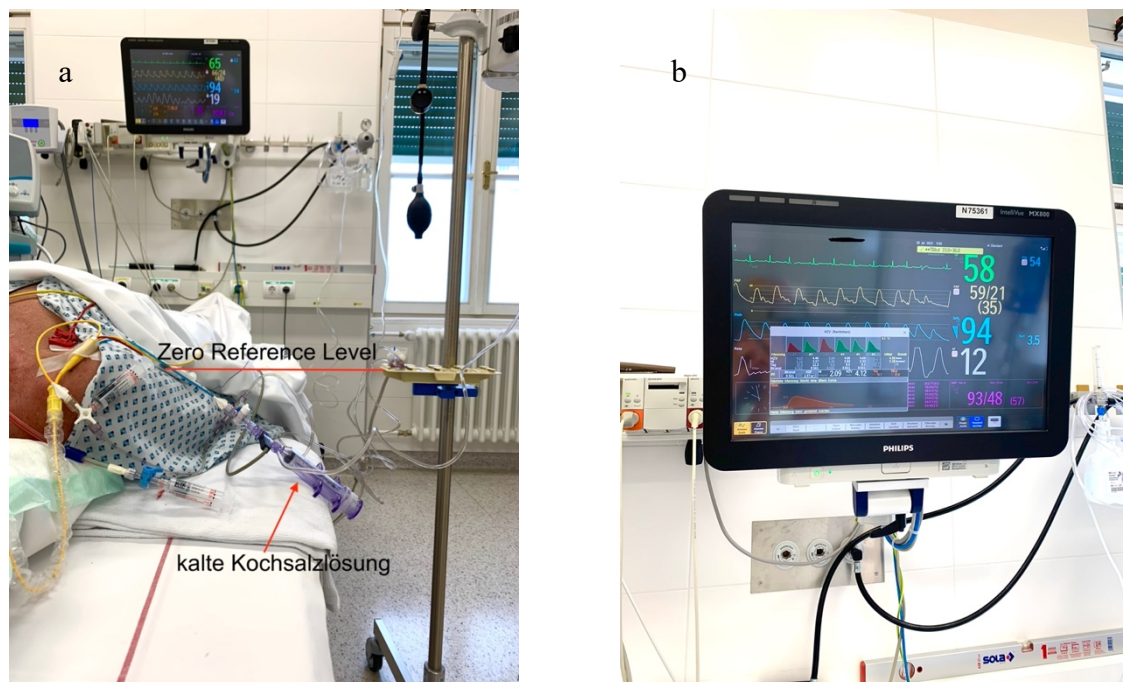


Abbildung 7: Zero Reference Level und kalte Kochsalzlösung (a) für die Thermodilution (b)

2.2.2 Belastungs-Rechtsherzkatheter

Alle TeilnehmerInnen wurden einer symptomlimitierten Belastungs-RHK-Untersuchung unterzogen (Abbildung 8a). Diese wurde an einem Fahrradergometer in liegender Position durchgeführt, wobei die Belastungsstufe mit Start bei 25 Watt alle 2 Minuten um je 25 Watt erhöht wurde (Abbildung 8b). In Ruhe sowie in jeder darauffolgenden Belastungsstufe wurden wie beim Ruhe-RHK sPAP, dPAP, mPAP, PAWP und RAP gemessen sowie PVR und TPR berechnet. In Ruhe und bei maximaler Belastung wurde darüber hinaus mithilfe eines ABL-Flex-Blutgasanalysators (Drott) eine Blutgasanalyse durchgeführt (27).

Aus den Differenzen von mPAP und CO zwischen Ruhe und maximaler Belastung ($\text{mPAP}(\text{max-Ruhe})/\text{CO}(\text{max-Ruhe})$) ließ sich der mPAP/CO-Slope berechnen (28).

Veränderungen in Körperposition, Nullreferenz oder Anhalten des Atems können bei geringer Belastung zu abrupten Veränderungen der Herzfrequenz und des CO führen. Da in dieser Studie Ruhe- und Belastungsparameter eine Rolle spielen, wurde genau darauf geachtet, dass die Messbedingungen in Ruhe und bei Belastung identisch waren (54).



Abbildung 8: a: Belastungs-Rechtsherzkatheter-Untersuchung; b: Einstellung der Belastung auf 50 Watt

Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Teresa Sassmann

2.2.3 Echokardiographie

Alle PatientInnen erhielten eine standardisierte Echokardiographie-Untersuchung, die innerhalb von 3 Monaten vor oder nach der Belastungs-RHK Untersuchung stattfinden musste. Die Daten wurden von ÄrztInnen des LKH-Univ. Klinikums Graz mittels Echokardiographie (Vivid E9/GE Healthcare) und Standardschnitten nach dem aktuellen Stand der Leitlinien erhoben (Abbildung 9a) (42).

Der RV-Durchmesser wurde im RV-fokussierten Vierkammerblick auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus gemessen (Abbildung 9b). Die longitudinale Bewegung des Trikuspidalklappenannulus während der Systole wurde im Vierkammerblick mittels M-Mode gemessen. Dabei wurde der Cursor so gehalten, dass er den lateralen Trikuspidalring anschnitt. Die TAPSE ist die maximale Verschiebung des Trikuspidalrings vom Ende der Diastole bis zum Ende der Systole und wird in Millimetern angegeben (Abbildung 9c) (55). Der geschätzte rechtsatriale Druck (RAP) ergab sich aus dem Durchmesser und dem Kollaps der VCI bei Inspiration. Sowohl der Durchmesser als auch der inspiratorische Kollaps der VCI wurden endexpiratorisch in Rückenlage von subkostal in der langen Achse gemessen, 1-2cm proximal der Einmündung ins RA (Abbildung 9d) (43). Die Trikuspidalinsuffizienz (TRINS) wurde in der zweidimensionalen Echokardiographie im apikalen Vierkammerblick beurteilt (Abbildung 9e). Die Höhe der Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV) wurde mit einer Durchlaufgeschwindigkeit von über 64mm/s gemessen (Abbildung 9f). Der rechtsventrikuläre systolische pulmonal arterielle Druck (sPAP) wurde anhand der modifizierten Bernoulli Gleichung wie folgt errechnet (56): $sPAP = 4 \times TRV^2 + \text{geschätzter RAP}$.

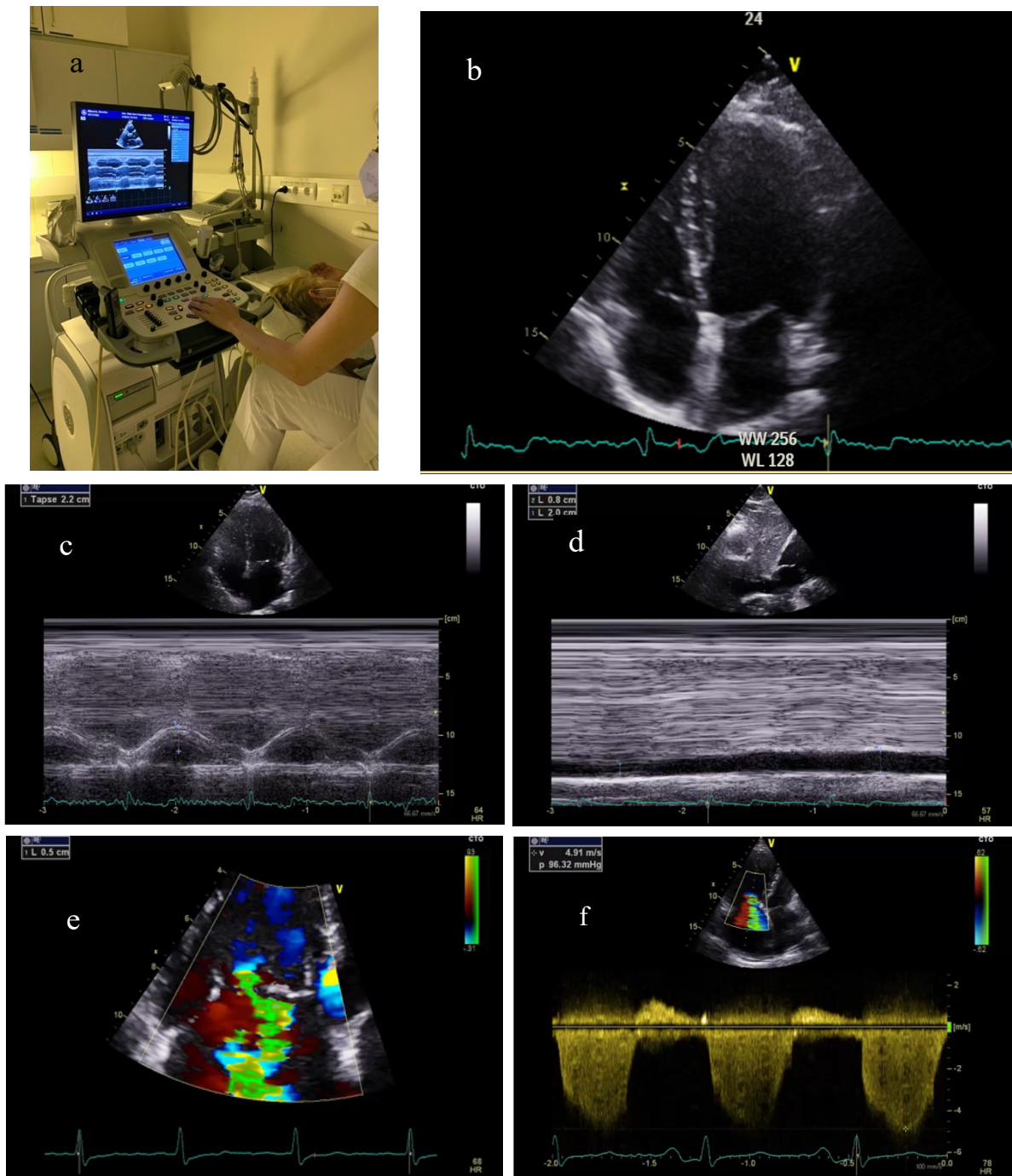


Abbildung 9: Echokardiographische Untersuchung des rechten Herzes

a: Echokardiographie-Untersuchung in der pulmonologischen Ambulanz; b: Apikaler 4-Kammerblick; c: Messung der tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), d: Durchmesser und Kollaps der Vena cava inferior im Subkostalschnitt, e: Farbdoppler der Trikuspidalklappe mit mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, f: Spitzengeschwindigkeit des Regurgitationsflusses über der Trikuspidalklappe.

Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Teresa Sassmann

2.2.4 6-Minuten Gehstest

Der 6-Minuten Gehstest (6MGT) dient der nicht-invasiven Messung der kardiopulmonalen Belastung. Er ist weit verbreitet, da er kostengünstig und einfach durchzuführen ist und wurde unter Standardbedingungen in der pulmologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz durchgeführt (57): Die PatientInnen sollten innerhalb von 6 Minuten so schnell gehen, wie sie konnten oder zum Zeitpunkt der Erschöpfung abbrechen (57). Die Zielgröße der Messung ist die absolut erreichte Gehstrecke in Metern. Zusätzlich wurde mithilfe der BORG-Skala alle 2 Minuten die subjektiv empfundene Dyspnoe und Ermüdung der PatientInnen erfragt. Dabei war 0 keine und 10 das maximal mögliche Level an subjektiver Anstrengung (58). Mit Hilfe von Pulsoxymetrie (Fingertip Pulse Oximeter MD300D/HABEL Medizintechnik®) wurde zu Beginn und am Ende des Tests die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung festgestellt (Abbildung 10) (59). Korrekt durchgeführt, hat der 6MGT eine ähnliche Aussagekraft wie die Spiroergometrie (60).

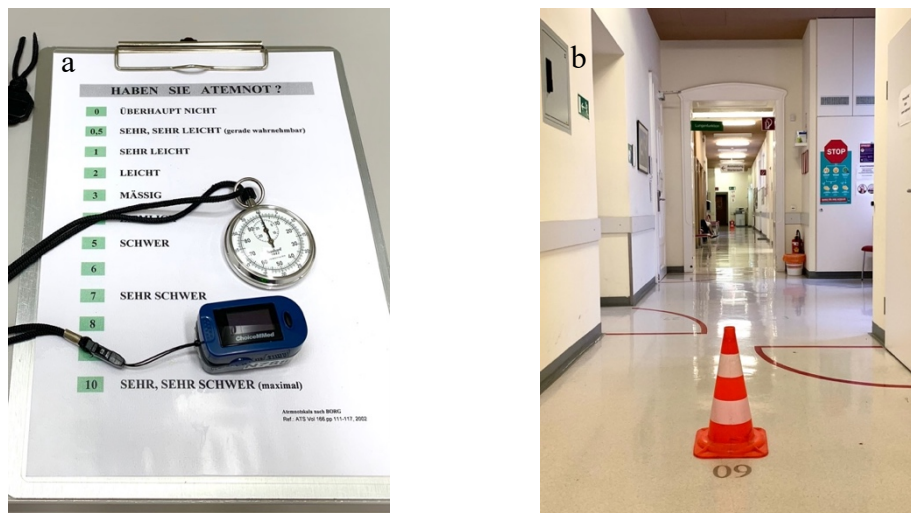


Abbildung 10: Equipment eines 6-Minuten Gehstests (a) in der pulmologischen Abmulanz (b)

2.2.5 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie dient der Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Berücksichtigung des kardialen, pulmonalen, vaskulären und muskulären Systems. Die Zielgröße der Untersuchung für diese Studie war die maximal erreichte Belastungsstufe, angegeben in Watt und die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$), welche ein Maß für die individuelle Fitness darstellt.

Die Spiroergometrie wurde von erfahrenem Personal der pulmonologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz unter Standardbedingungen durchgeführt. Für die Messung wurde mit dem Halb-liegend-Ergometer (Ergoline ergoselect 1200/ Bergmann Medizintechnik GmbH) gearbeitet (Abbildung 11). Nach Aufklärung der PatientInnen über den Testablauf und Ausschluss von Kontraindikationen wurde ihnen eine Nasenklemme und ein Mundstück angelegt, welches sowohl an einen Sensor, der das Atemvolumen misst, als auch an ein Gasanalyse-Gerät angeschlossen war. Anschließend sollten die PatientInnen mit etwa 60 Umdrehungen pro Minute treten. Die anfänglichen 25 Watt Belastung wurden alle 2 Minuten um 25 Watt gesteigert, bis die individuelle Ausbelastung nach etwa 7-12 Minuten erreicht wurde (61).

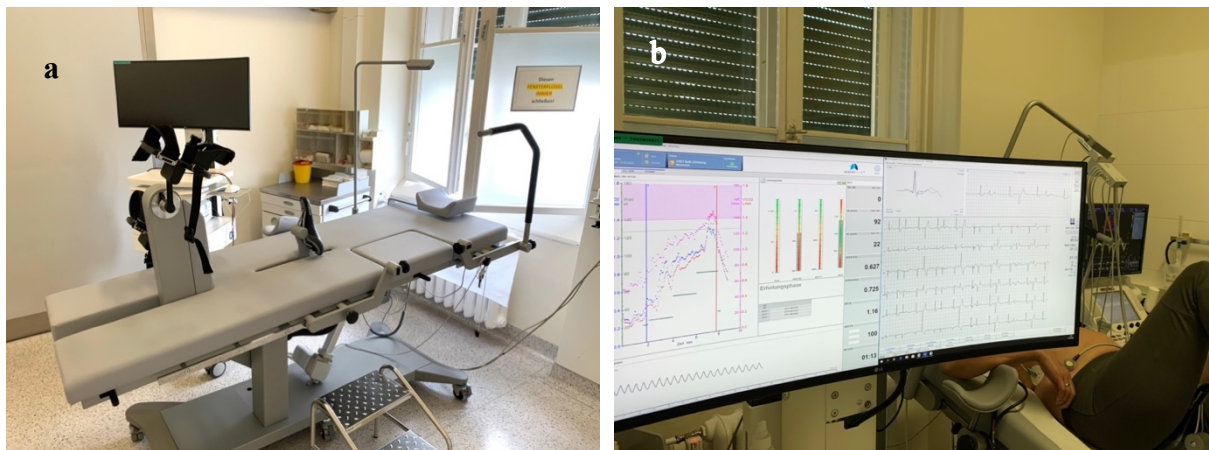


Abbildung 11: a: Spiroergometer der pulmonologischen Ambulanz Graz; b: Spiroergometrie-Untersuchung

2.2.6 Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik wurden Spirometrie, DLCO-Messung und Ganzkörperbodyplethysmographie nach aktuellen Empfehlungen durchgeführt (10). Bei der Spirometrie wurden die PatientInnen aufgefordert, einige Minuten durch ein Mundstück zu atmen, das an ein Spirometer (Master-Screen-PFT/ Jaeger®) angeschlossen war. Nach tiefer Inspiration sollten die PatientInnen das größtmögliche Volumen ausatmen, um die forcierte Vitalkapazität (FVC) zu bestimmen. Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) wurde ermittelt, indem die PatientInnen so kräftig wie möglich nach maximaler Einatmung expirierten. Aus dem Quotienten dieser Werte wurde der Tiffeneau Index (FEV1/FVC) berechnet. Bei der Messung der Diffusionskapazität der Lunge atmeten die PatientInnen Luft ein, der eine gesundheitlich unbedenkliche Menge Kohlenstoffmonoxid beigefügt wurde. Nach Inspiration wurde die Luft für 10 Sekunden angehalten und anschließend expiriert. Aus der Differenz der Partialdrücke zwischen Inspiration und Expiration ließ sich auf die Hämoglobin-korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCOcSB) und die Hämoglobin- und Alveolarvolumen-korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCOcVA) schließen. Für die kapilläre Blutgasanalyse (BGA) wurde mittels Stechlanzette dem hyperämisierten Ohrläppchen Blut mit einer Glaskapillare entnommen. Anschließend konnten im Analysegerät (ABL 800 FLEX/ Radiometer GmbH) die Blutgase (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, SpO₂, SaO₂) sowie Elektrolyte, Glukose und Laktat gemessen werden (Abbildung 12). Die Ganzkörperbodyplethysmographie mittels Master-Screen Body/Jaeger® fand in einer luftdichten Untersuchungskammer statt. Nach Instruktion und Anbringen einer Nasenklemme, sollten die PatientInnen einige spontane Atemzüge tätigen, um ein gleichmäßiges Atemmuster zu erzeugen. Anschließend atmeten die PatientInnen gegen Widerstand in ein Mundstück mit Strömungssensor, wodurch die totale Lungenkapazität (TLC) bestimmt werden konnte.

2.2.7 NYHA-Klassifikation

Die „New York Heart Association“-Klassifikation ist die einfachste Methode, um eine Belastungseinschränkung und ihren Schweregrad bei PatientInnen festzustellen (62). Die PatientInnen werden nach subjektiv empfundener Atemnotsymptomatik, Müdigkeit und Herzklopfen bei körperlicher Belastung in die Gruppen I-IV eingeteilt (Tabelle 3) (4). Im Rahmen dieser Studie wurden alle eingeschlossenen PatientInnen von ÄrztInnen der klinischen Abteilung für Pulmonologie des LKH-Univ. Klinikums Graz eingeteilt.

Stadium	Definition
NYHA I	Keine Symptome oder Einschränkungen bei normaler körperlicher Aktivität.
NYHA II	Leichte Einschränkung bei körperlicher Aktivität. Keine Symptome oder Einschränkungen in Ruhe.
NYHA III	Mäßig-schwere Einschränkung bei geringer körperlicher Aktivität. Keine Symptome oder Einschränkungen in Ruhe.
NYHA IV	Schwerste Einschränkung bei körperlicher Aktivität. Symptome können bereits in Ruhe auftreten.

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation (64)

2.2.8 Labordiagnostik

Das Routinelabor der pulmologischen Ambulanz des LKH-Univ. Klinikums Graz beinhaltet neben Blutbild und Differentialblutbild auch Gerinnungsparameter (International normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)), Herzparameter (NT-pro-BNP), C-reaktives Protein (CRP) und Albumin. Zur Beurteilung der Nierenfunktion dienen glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatinin und Harnsäure. Besonderes Augenmerk liegt in dieser Arbeit auf dem NT-pro-BNP, welches ein Biomarker für myokardiale Belastung ist und dem bereits prognostische Relevanz nachgewiesen wurde (65).

2.3 Datensicherheit und ethische Aspekte

Die PatientInnen wurden mit einer fortlaufenden Studien-ID anonymisiert. Die Speicherung PatientInnen-bezogener Daten erfolgte auf Microsoft Excel 2018 auf einem gesicherten Server der Medizinischen Universität Graz. Für die Durchführung der retrospektiven Studie (EK.-Nr. 35-263 ex 22/23) wurde am 02.05.2023 ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erteilt.

2.4 Statistische Auswertung

Die retrospektive Datenanalyse erfolgte mittels induktiver und deskriptiver Statistik und wurde mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 27 ausgewertet. Für die Erstellung von Tabellen wurde mit Microsoft Word 2018 verwendet, Diagramme wurden mittels Microsoft Excel Programm und SPSS angefertigt.

Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet. Normalverteilte Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben, nicht-normalverteilte Variablen mit Median und Interquartilsabstand (25% und 75%). Die Testung auf unterschiedliche Häufigkeiten in Gruppen anhand der TAPSE/sPAP Ratio ($\text{TAPSE/sPAP} > 0,62\text{mm/mmHg}$ und $\text{TAPSE/sPAP} \leq 0,62\text{mm/mmHg}$) wurde mittels T-Test für unabhängige Stichproben (normalverteilte Variablen), Mann-Whitney-U-Test (nicht-normalverteilte Variablen) und Chi-Quadrat Test bzw. Fischer's exaktem Test (kategoriale Variablen) durchgeführt.

Korrelationsanalysen wurden für metrische, normalverteilte Variablen mittels Pearson Korrelationskoeffizienten (r) gerechnet, für metrische, nicht-normalverteilte Variablen wurde der Korrelationskoeffizient Spearman (ρ) verwendet.

Die Analyse von Unterschieden im 10-Jahres-Überleben und der 10-Jahres-Hospitalisierung wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristik

Von 2006 bis 2023 wurden 201 konsekutive PatientInnen mit EPH eingeschlossen. Etwa zwei Drittel des Kollektivs war weiblich (67,3%). Durchschnittlich hatten die PatientInnen einen BMI von 26,4 kg/m². Tabelle 4 zeigt außerdem, dass 29 PatientInnen (14,4%) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medikamentöse PAH-Therapie bekommen haben, davon die meisten einen Endothelinrezeptor-Antagonisten (10,4%).

PatientInnen-Charakteristik		Mittelwert ± SD/Median (IQR)
Anzahl der PatientInnen		201
Alter (Jahre)		65 (65-74)
Geschlecht	männlich	65 (32,7%)
	weiblich	136 (67,3%)
BMI (kg/m ²)		26,4 (± 4,7)
Gezielte PAH-Therapie		29 (14,4%)
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren		4 (2%)
Endothelinrezeptor-Antagonisten		21 (10,4%)
Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase		3 (1,5%)
Hochdosierte Kalziumkanalblocker		3 (1,5%)
Duale Therapie		2 (1%)
Sonstige Medikamente		
ACE-Hemmer		52 (25,7%)
AT-II-Blocker		31 (15,3%)
Beta-Blocker		97 (48%)
Calciumkanalblocker		35 (17,3%)
Diuretika		89 (44,1%)
Orale Antikoagulation		74 (36,6%)
Schilddrüsenmedikation		60 (29,7%)

Tabelle 4: Baseline Charakteristika und Therapie

Die häufigste Komorbidität stellten kardiale Erkrankungen dar (N = 143, 70,8%), wobei arterielle Hypertonie (N = 118, 58,4%) und Vorhofflimmern (N = 29, 14,4%) den Hauptteil ausmachten. Mit 54% (N = 109) waren auch Lungenerkrankungen häufige Komorbiditäten. Die meisten PatientInnen mit Lungenerkrankungen litten am obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (N = 36, 18%), etwas weniger Personen hatten obstruktive- (N = 24, 12%) und restriktive (N = 16, 8%) Lungenerkrankungen. Neben diesen beiden großen Gruppen waren auch thromboembolische Erkrankungen (N = 48, 24%) und Kollagenosen (N = 46, 23%)

vertreten. Eher selten waren Komorbiditäten wie Lebererkrankungen (N = 7, 4%) oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz (N = 6, 3%). Abbildung 13 gibt eine Übersicht über die Komorbiditäten.

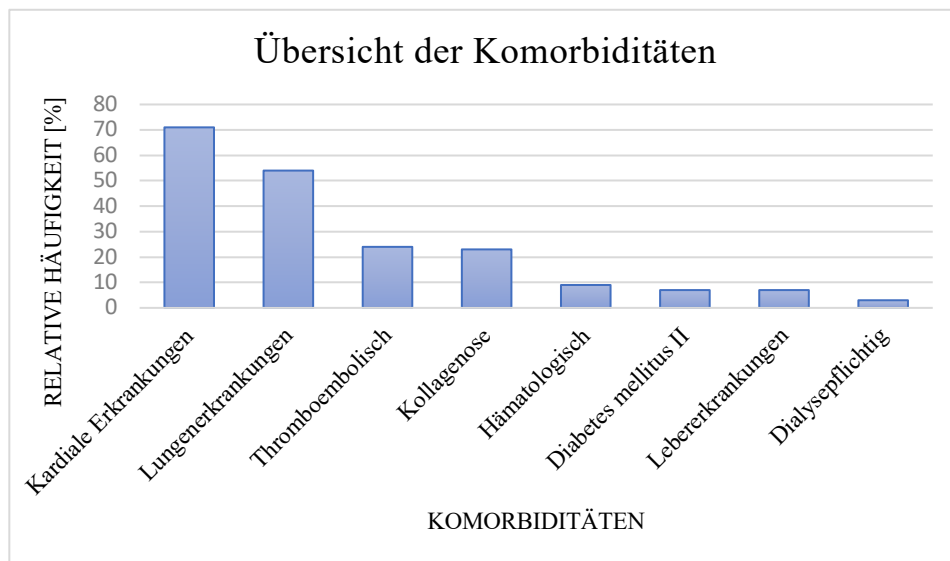


Abbildung 13: Übersicht über die Komorbiditäten

Die PatientInnen hatten im Median ein normales Hämoglobin, Gesamtbilirubin und CRP. Auch die Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 0,9 (0,8-1,1) mg/dL ist physiologisch für dieses Kollektiv mit 67,3% Frauen. Das NT-pro-BNP auf der anderen Seite war in dieser Kohorte im Median erhöht ((193 (IQR 75-608) pg/mL) (Tabelle 5).

Laborparameter	Mittelwert ± SD/Median (IQR)	Referenzwerte
Hb (mg/dL)	13,5 (12,3-14,4)	13-17,5
Kreatinin (mg/dL)	0,9 (0,8-1,1)	0,7-1,2
GFR (mL/min*1,73 ²)	71,6 (53,8-86,0)	80,0-140,0
Gesamtbilirubin (µmol/L)	0,5 (0,3-0,7)	0,1-1,2
NT-pro-BNP (pg/mL)	193 (75-608)	0-150
CRP (mg/L)	2,6 (1,1-5,3)	0-5,0

Tabelle 5: Laborparameter der PatientInnen

Die PatientInnenkohorte erzielte im Median eine normwertige Lungenfunktion. Tabelle 6 zeigt sowohl Lungenfunktionswerte als auch das Raucherverhalten der PatientInnen.

Lungenfunktion und Raucherstatus		Mittelwert ± SD/Median (IQR)
FVC (%soll)		91,8 (± 22,2)
FEV1 (%soll)		84,1 (72,0-99,9)
FEV1/FVC Ratio		75,7 (69,4-80,9)
TLC (%soll)		96,5 (88,0-109,2)
DLCOcSB (%soll)		73,2 (± 23,1)
DLCOcVA (%soll)		82,8 (± 22,8)
Raucherstatus	ja	16 (7,9%)
	nein	103 (51%)
	quit	80 (39,6%)
Pack years		11,1 (5-30)

Tabelle 6: Lungenfunktionsparameter und Raucherstatus der PatientInnen

Tabelle 7 zeigt die echokardiographisch ermittelten Werte hinsichtlich linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Funktionsparameter.

Echokardiographie		Mittelwert ± SD/Median (IQR)
SR	ja	159 (78,7%)
	nein	27 (13,4%)
IVSd (mm)		9 (7-10)
LVEDD (mm)		48,5 (44-56)
LVPWd (mm)		9,4 (± 2,7)
AccT Pulm (ms)		101 (81-120)
E (cm/s)		0,7 (0,6-0,9)
A (cm/s)		2 (± 16,5)
E/A Ratio		0,9 (0,8-1,2)
Dezelerationszeit (m/s)		209 (164-248)
E/e' (mean)		9 (6,9-11,5)
TI Grad		31 (6,9-36,0)
Geschätzter RAP (mmHg)	5	154 (78,2%)
	10	41 (20,8%)
	15	2 (1%)
sPAP (mmHg)		36,6 (31,0-42,6)
TAPSE (mm)		22 (± 5)
TAPSE/sPAP (mm/mmHg)		0,6 (± 0,2)

Tabelle 7: Parameter der Echokardiographie der PatientInnen

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die hämodynamischen Parameter der Belastung-RHK-Untersuchung, sowohl in Ruhe, als auch bei maximaler Belastung. Während die Kohorte in Ruhe normale Druck- und Widerstandswerte aufwies, zeigten alle PatientInnen

erwartungsgemäß einen überproportionalen Anstieg des mPAP bei maximaler Belastung. Auch der PAWP und der RAP waren bei maximaler Belastung erhöht.

Hämodynamische Parameter	Mittelwert ± SD/Median (IQR)
Ruhe mPAP (mmHg)	19 (16-22)
Ruhe PAWP (mmHg)	8,0 (6,0-10,8)
Ruhe RAP (mmHg)	5 (4-7)
Ruhe CO (L/min)	4,6 (3,9-5,4)
Ruhe PVR (WU)	2,3 (1,7-2,8)
Ruhe TPR (WU)	4,3 (± 1,4)
Ruhe CI (L/min/m ²)	2,5 (2,2-2,9)
Max mPAP (mmHg)	41,8 (± 9,0)
Max PAWP (mmHg)	20,0 (15,0-26,8)
Max RAP (mmHg)	13 (9-17)
Max CO (L/min)	9,5 (7,0-21,1)
Max PVR (WU)	2,1 (1,4-3,1)
Max TPR (WU)	4,7 (3,2-6,2)
Max CI (L/min/m ²)	5,2 (± 1,6)
mPAP/CO-Slope (mmHg/L/min)	7,2 (4,8-11,5)
PAWP/CO-Slope (mmHg/L/min)	2,5 (1,3-4,8)
RAP/CO-Slope (mmHg/L/min)	2,4 (1,2-4,6)
TPG/CO-Slope (WU/L/min)	1,8 (0,7-3,4)

Tabelle 8: Hämodynamische Parameter in Ruhe und bei maximaler Belastung

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse unterschiedlicher Belastungstests der PatientInnen. Im 6MGT legte die Kohorte eine Durchschnittsstrecke von 404 (± 100) m zurück. Die mediane O₂-Aufnahme von 73,1 L/min und VO₂max von 16,2mL/kg*min sind Ausdruck dafür, dass das Gesamtkollektiv leistungslimitiert war.

Belastungsparameter	Mittelwert ± SD/Median (IQR)
Gehstrecke (m)	404 (± 100)
O ₂ -Aufnahme (%soll)	73,1 (53,5-91,7)
VO ₂ max (mL/kg*min)	16,2 (13,6-19,8)
Wattzahl (W)	100 (75-100)

Tabelle 9: Parameter der Belastung der PatientInnen

Zwei Drittel des Kollektivs (N = 134, 66,3%) gab keine (Klasse I) oder eine leichte (Klasse II) Einschränkung bei Belastung an. 31,2% (N = 63) der PatientInnen beschrieben eine

stärkere Atemnot unter physischer Aktivität, während 2% (N = 4) der PatientInnen bereits in Ruhe Symptome verspürten (Abbildung 14).

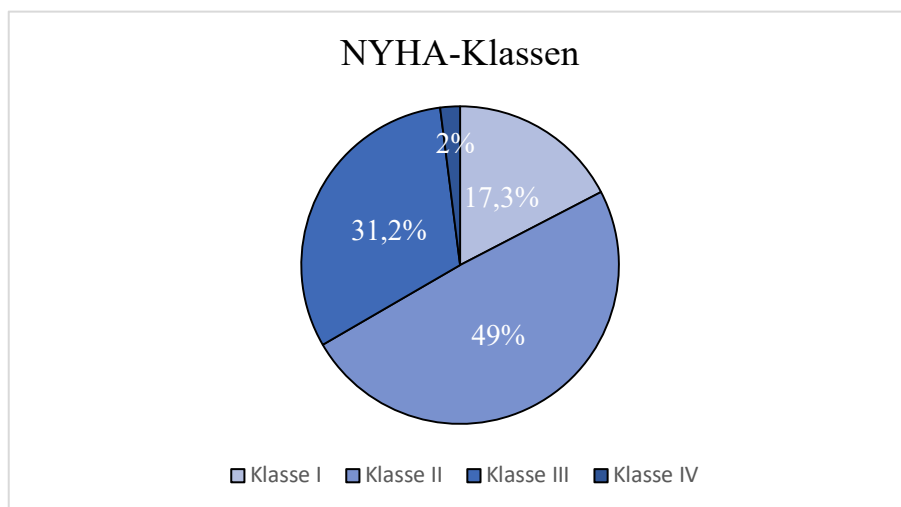


Abbildung 14: NYHA-Klassen der PatientInnen

3.2 Gruppenvergleiche

Das Gesamtkollektiv wurde anhand des Mittelwerts der TAPSE/sPAP Ratio in zwei gleich große Gruppen geteilt. Der Cut-off lag bei einer TAPSE/sPAP Ratio von 0,62mm/mmHg. Tabelle 10 macht deutlich, dass PatientInnen der Gruppe mit einer TAPSE/sPAP Ratio \leq 0,62mm/mmHg signifikant älter (63 (IQR 54-72) vs. 69 (IQR 59-76) Jahre, $p = 0,002$) waren und ein höheres NT-pro-BNP im Labor aufwiesen (126 (IQR 71-304) vs. 325 (IQR 116-958)). Hinsichtlich des Geschlechtes, BMI und der NYHA Klasse gab es jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

		TAPSE/sPAP > 0,62mm/mmHg N = 100	TAPSE/sPAP \leq 0,62mm/mmHg N = 101	p-Wert
Alter (Jahre)		63 (54-72)	69 (59-76)	0,002
Geschlecht	männlich	30 (30%)	35 (34,7%)	0,481
	weiblich	70 (70%)	66 (65,3%)	
BMI (kg/m²)		26,7 (\pm 4,4)	26,2 (\pm 5,1)	0,532
NYHA	Klasse I	22 (22%)	13 (12,9%)	0,15
	Klasse II	51 (51%)	48 (47,5%)	
	Klasse III	26 (26%)	37 (36,6%)	
	Klasse IV	1 (1%)	3 (3%)	
NT-pro-BNP (pg/mL)		126 (71-304)	325 (116-958)	<0,001

Tabelle 10: Demographische Parameter, NYHA-Klasse und NT-pro-BNP anhand von Coupling-Gruppen

Abbildung 15 demonstriert die unterschiedliche Verteilung der Komorbiditäten unter den beiden Coupling-Gruppen. PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio \leq 0,62mm/mmHg hatten mehr kardiale (59% vs. 83%) und etwas mehr pulmonale (50% vs. 58%) Erkrankungen als PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $>$ 0,62mm/mmHg.

Tabelle 11 gibt außerdem einen Überblick über die relevanten kardiopulmonalen Komorbiditäten der PatientInnen und ihre Definitionen.

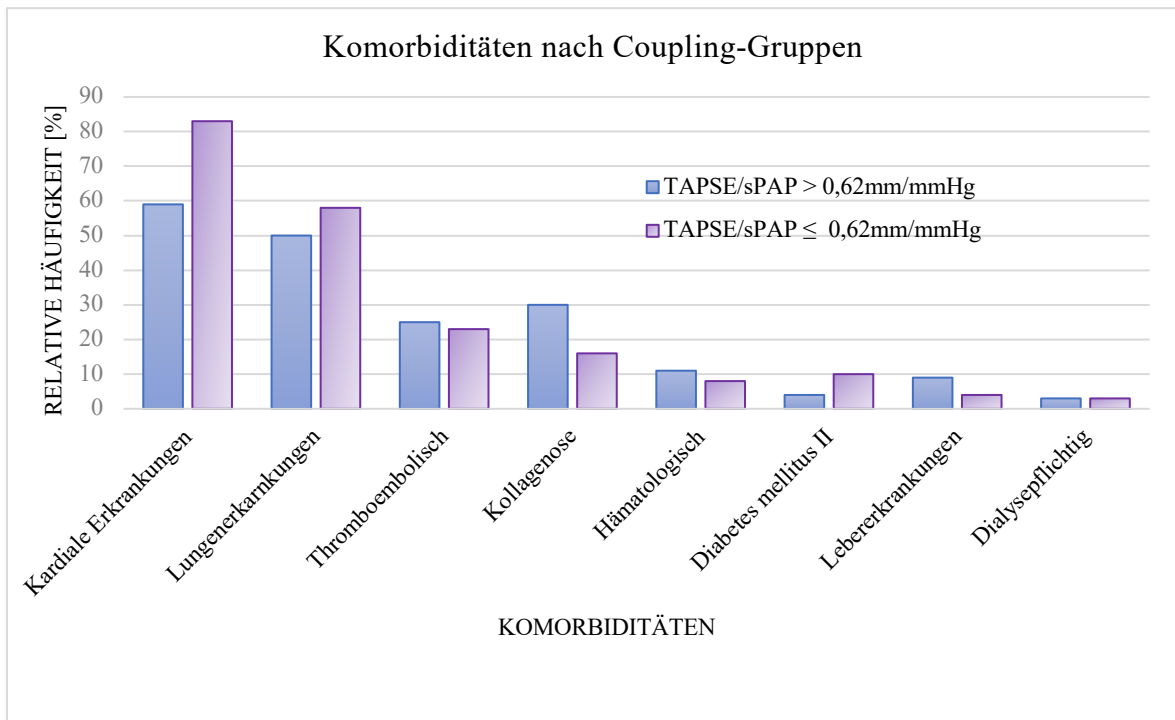


Abbildung 15: Komorbiditäten in Coupling-Gruppen

Komorbidität	Definition
Koronare Herzkrankheit	Signifikante Koronarstenose in mind. einem Hauptkoronarast, festgestellt durch die Koronarangiographie oder stattgehabtem Myokardinfarkt
Herzklappenerkrankungen	Vorliegen einer schweren oder mittelschweren Herzklappenerkrankung (außer Trikuspidalinsuffizienz)
Arterielle Hypertonie	Systolischer Blutdruck < 140mmHg oder Langzeitbehandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten
Chronisches Linksherzversagen	Auswurfvolumen < 50% oder diastolische Dysfunktion > Grad II
Vorhofflimmerarrhythmie	Persistierendes oder intermittierendes Vorhofflimmern, dokumentiert durch das EKG
Herzschrittmacher	Vorhandensein eines Herzschrittmachers
Relevante obstruktive Lungenerkrankungen	FEV1/FVC < 70% und FEV1 < 60% des Sollwerts
Relevante restriktive Lungenerkrankungen	TLC < 70% und FVC < 70% des Sollwerts
Schlafapnoe	Apnoe-Hypnoe-Index > 10, nachgewiesen durch die Polysomnographie

Tabelle 11: Definition relevanter kardiopulmonaler Komorbiditäten

PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ hatten signifikant mehr kardiopulmonale Komorbiditäten im Vergleich zu PatientInnen mit TAPSE/sPAP $> 0,62\text{mm/mmHg}$ (Tabelle 12).

		TAPSE/sPAP $> 0,62\text{mm/mmHg}$ N = 100	TAPSE/sPAP $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ N = 101	p-Wert
FVC (%soll)		96,7 ($\pm 18,7$)	86 ($\pm 24,4$)	0,002
FEV1 (%soll)		89,2 (78,1-102,0)	80 (61,0-94,1)	<0,001
FEV1/FVC		76,4 (71,8-81,0)	74,0 (66,7-80,9)	0,15
TLC (%soll)		99,6 (91,0-110,7)	94 (82,5-105,4)	0,016
DLCOcSB (%soll)		78,6 (± 23)	67,7 (± 22)	0,001
DLCOcVA (%soll)		85,4 ($\pm 22,6$)	80,1 ($\pm 22,8$)	0,113
Raucherstatus	ja	9 (9%)	7 (6,9%)	0,767
	nein	55 (55%)	48 (47,5%)	
	quit	36 (36%)	44 (43,6)	
Packyears		9,5 (5-30)	15 (5-30)	0,632
Anzahl kardiopulmonaler Komorbiditäten (Tabelle 11)		1 (0-2)	2 (1-2)	0,008

Tabelle 12: Parameter der Lungenfunktion und des Raucherstatus anhand von Coupling-Gruppen

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht der Parameter der Echokardiographie-Untersuchung.

	TAPSE/sPAP $> 0,62\text{mm/mmHg}$ N = 100	TAPSE/sPAP $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ N = 101	p-Wert
Geschätzter sPAP (mmHg)	32 (27,1-37,0)	42 (36-47)	<0,001
TAPSE (mm)	24,7 ($\pm 4,1$)	19,2 ($\pm 4,3$)	<0,001
TAPSE/sPAP (mm/mmHg)	0,8 ($\pm 0,1$)	0,5 ($\pm 0,1$)	<0,001

Tabelle 13: Echokardiographie-Untersuchung in Coupling-Gruppen

Hinsichtlich hämodynamischer Parameter zeigten PatientInnen mit TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ einen höheren Ruhe mPAP ((18 (IQR 16-21) vs. 21 (IQR 18-23) mmHg, p

< 0,001), einen höheren mPAP bei maximaler Belastung ((40,3 ± 8,5 vs. 43,2 ± 9,3) mmHg, p = 0,022) sowie ein niedrigeres CO in Ruhe (5 (IQR 4,2-5,8) vs. 4,2 (IQR 3,7-5,1) L/min, p < 0,001) und bei maximaler Belastung (10,3 (IQR 8,8-13,4) vs. 7,5 (IQR 6,2-10,2) L/min, p < 0,001). PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio ≤ 0,62mm/mmHg hatten außerdem einen erhöhten PVR in Ruhe (2,0 (IQR 1,6-2,6) vs. 2,5 (1,9-3,0) WU, p < 0,001) und bei maximaler Belastung (1,6 (IQR 1,3-2,5) vs. 2,5 (IQR 1,8-3,5) WU, p < 0,001) sowie einen niedrigeren CI in Ruhe (2,7 (IQR 2,3-3,1) vs. 2,4 (IQR 2,0-2,8) L/min/m², p < 0,001) und bei maximaler Belastung ((5,9 ± 1,5 vs. 4,6 ± 1,5) L/min/m², p < 0,001) im Vergleich zu PatientInnen mit TAPSE/sPAP > 0,62mm/mmHg (Tabelle 14).

	TAPSE/sPAP > 0,62mm/mmHg N = 100	TAPSE/sPAP ≤ 0,62mm/mmHg N = 101	p-Wert
Ruhe mPAP (mmHg)	18 (16-21)	21 (18-23)	<0,001
Ruhe PAWP (mmHg)	8 (6-10)	9 (7-11)	0,081
Ruhe RAP (mmHg)	5 (4-7)	5 (4-7)	0,335
Ruhe CO (L/min)	5 (4,2-5,8)	4,2 (3,7-5,1)	<0,001
Ruhe PVR (WU)	2,0 (1,6-2,6)	2,5 (1,9-3,0)	<0,001
Ruhe TPR (WU)	3,8 (± 1,2)	4,7 (± 1,4)	<0,001
Ruhe CI (L/min/m ²)	2,7 (2,3-3,1)	2,4 (2,0-2,8)	<0,001
Max mPAP (mmHg)	40,3 (± 8,5)	43,2 (± 9,3)	0,022
Max PAWP (mmHg)	20 (14,5-25,5)	20 (15-28)	0,956
Max RAP (mmHg)	12 (9-17)	13 (9-19)	0,097
Max CO (L/min)	10,3 (8,8-13,4)	7,5 (6,2-10,2)	<0,001
Max PVR (WU)	1,6 (1,3-2,5)	2,5 (1,8-3,5)	<0,001
Max TPR (WU)	3,6 (2,8-5,4)	5,4 (4,1-7,0)	<0,001
Max CI (L/min/m ²)	5,9 (± 1,5)	4,6 (± 1,5)	<0,001
mPAP/CO-Slope	5,8 (3,8-8,6)	9,9 (6,5-15,3)	<0,001
PAWP/CO-Slope	2,2 (1,2-3,8)	3,6 (1,6-6,6)	0,006
RAP/CO-Slope	1,2 (0,6-2,1)	2,5 (1,3-4,5)	<0,001
TPG/CO-Slope	1,5 (0,9-2,6)	2,7 (1,4-4,3)	<0,001

Tabelle 14: Rechtsherzkatheter-Untersuchung anhand von Coupling-Gruppen

Wie man Tabelle 15 und 16 entnehmen kann, erreichten PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ weniger Gehstrecke im 6MGT (425 ± 92 vs. 384 ± 104) m, $p = 0,005$), während sich die O_2 -Aufnahme, die VO_2max und die maximale Wattzahl zwischen den Gruppen nicht unterschieden.

	TAPSE/sPAP > 0,62mm/mmHg N = 94	TAPSE/sPAP $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ N = 91	p-Wert
Gehstrecke (m)	425 (± 92)	384 (± 104)	0,005

Tabelle 15: Gehstrecke anhand der Coupling-Gruppen

	TAPSE/sPAP > 0,62mm/mmHg N = 75	TAPSE/sPAP $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ N = 62	p-Wert
O_2 -Aufnahme (%soll)	79,0 ($\pm 29,9$)	70,2 ($\pm 22,7$)	0,059
VO_2max (mL/kg*min)	16,3 (14,3-20,8)	16,2 (13,3-18,9)	0,200
Maximale Wattzahl (Watt)	100 (75-125)	75 (75-100)	0,193

Tabelle 16: Spiroergometrie anhand der Coupling-Gruppen

Aus Abbildung 16 geht hervor, dass PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ im Vergleich zu PatientInnen mit TAPSE/sPAP $> 0,62\text{mm/mmHg}$ sowohl signifikant steilere mPAP/CO-, PAWP/CO-, RAP/CO- und TPG-Slopes aufwiesen, als auch höhere NT-pro-BNP Werte und weniger Gehstrecke in 6 Minuten.

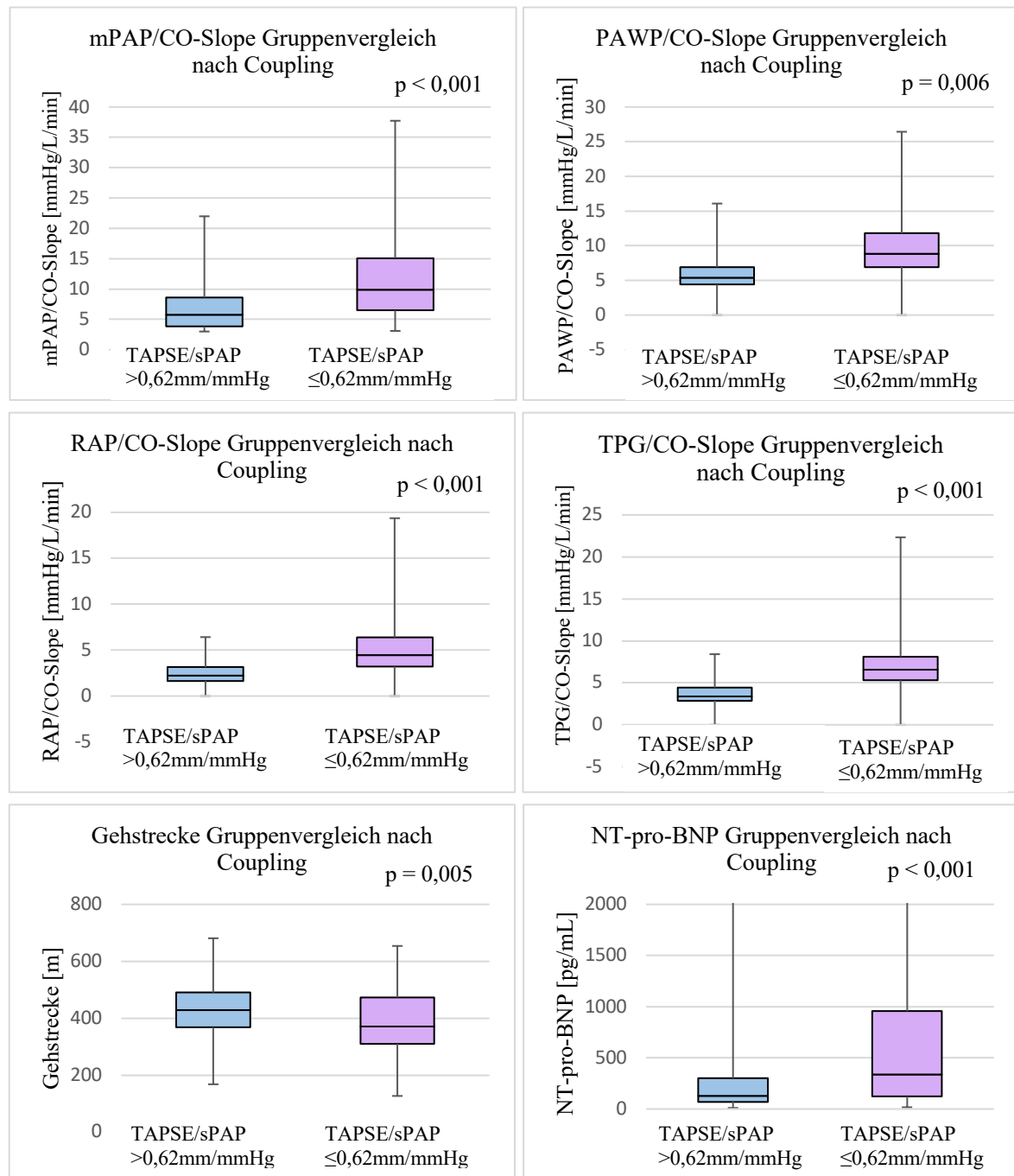


Abbildung 16: Gruppenvergleiche nach Coupling (TAPSE/sPAP Ratio (mm/mmHg))

3.3 Korrelationsanalysen mit der TAPSE/sPAP Ratio

In Korrelationsanalysen wurde untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen der TAPSE/sPAP Ratio und Parametern der Hämodynamik bzw. der Belastbarkeit gibt. Im Gesamtkollektiv bestanden zwischen fast allen hämodynamischen und belastungsbezogenen Parametern signifikante Zusammenhänge mit der TAPSE/sPAP Ratio, mit Ausnahme des Ruhe RAP sowie des PAWP bei maximaler Belastung. Der mPAP in Ruhe ($\rho = -0,375$; $p < 0,001$) und bei maximaler Belastung ($\rho = -0,204$; $p = 0,004$) sowie der CO in Ruhe ($\rho = 0,327$; $p < 0,001$) und maximaler Belastung ($\rho = 0,369$; $p < 0,001$) korrelierten besonders stark mit der TAPSE/sPAP Ratio. Die exakten Ergebnisse der Korrelationsanalysen einzelner Parameter sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Korrelationen mit der TAPSE/sPAP Ratio im Gesamtkollektiv		
Ruhe mPAP	Korrelationskoeffizient ρ	-0,375
	Sig. (2-seitig)	<0,001
Ruhe PAWP	Korrelationskoeffizient ρ	-0,167
	Sig. (2-seitig)	0,018
Ruhe RAP	Korrelationskoeffizient ρ	-0,105
	Sig. (2-seitig)	0,138
Ruhe CO	Korrelationskoeffizient ρ	0,327
	Sig. (2-seitig)	<0,001
Ruhe PVR	Korrelationskoeffizient ρ	-0,394
	Sig. (2-seitig)	<0,001
Ruhe CI	Korrelationskoeffizient ρ	0,327
	Sig. (2-seitig)	<0,001
Max mPAP	Korrelationskoeffizient r	-0,204
	Sig. (2-seitig)	0,004
Max PAWP	Korrelationskoeffizient ρ	-0,055
	Sig. (2-seitig)	0,452
Max RAP	Korrelationskoeffizient ρ	-0,213
	Sig. (2-seitig)	0,002
Max CO	Korrelationskoeffizient ρ	0,469
	Sig. (2-seitig)	<0,001
Max PVR	Korrelationskoeffizient ρ	-0,436
	Sig. (2-seitig)	<0,001
Max CI	Korrelationskoeffizient r	0,478
	Sig. (2-seitig)	<0,001
Gehstrecke	Korrelationskoeffizient r	0,280

	Sig. (2-seitig)	0,000
O₂-Aufnahme	Korrelationskoeffizient r	0,148
	Sig. (2-seitig)	0,084
VO₂ max	Korrelationskoeffizient ρ	0,198
	Sig. (2-seitig)	0,021
Wattzahl	Korrelationskoeffizient ρ	0,200
	Sig. (2-seitig)	0,019
NT-pro-BNP	Korrelationskoeffizient ρ	-0,323
	Sig. (2-seitig)	<0,001

Tabelle 17: Korrelationsanalysen im Gesamtkollektiv

3.4 Klinische Relevanz des RV-PA Couplings

3.4.1 Prognose

Abbildung 17 veranschaulicht die Todesursachen der Gruppen TAPSE/sPAP > 0,62mm/mmHg und TAPSE/sPAP ≤ 0,62mm/mmHg.

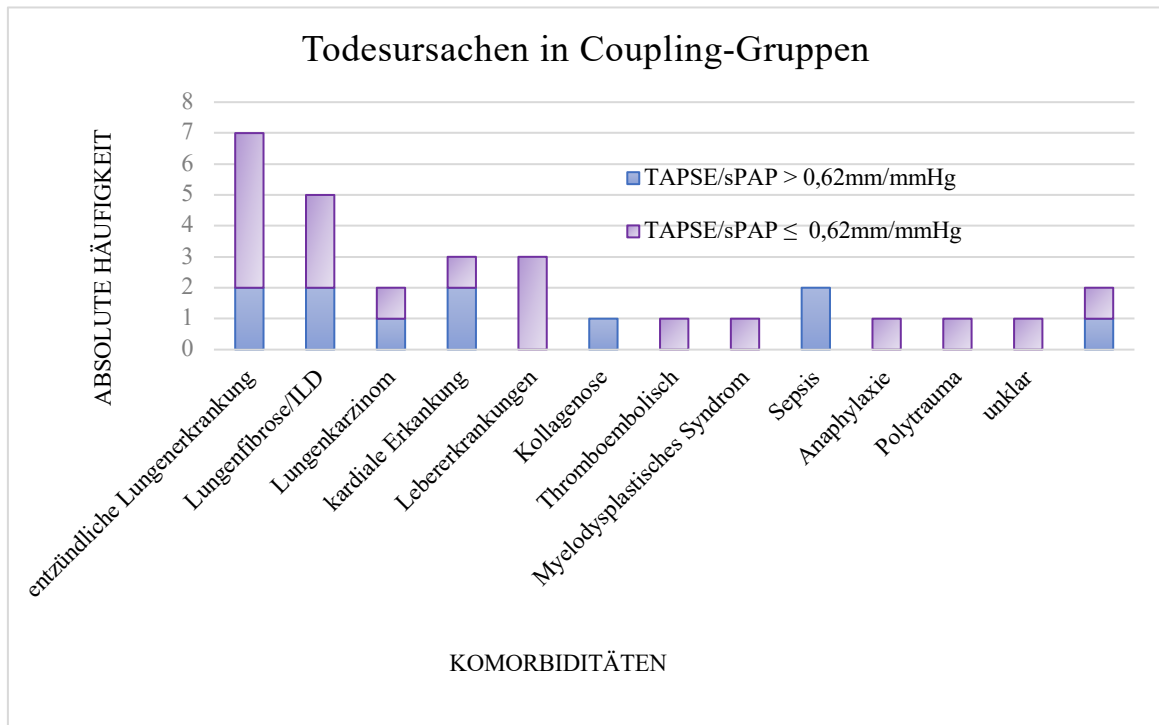


Abbildung 17: Todesursachen in Coupling-Gruppen

Des Weiteren wurden Überlebensanalysen mittels Log-Rank Test durchgeführt. Bei Trennung des Kollektivs anhand des TAPSE/sPAP Ratio Cut-offs von 0,62mm/mmHg zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Überlebensverteilungen zwischen den beiden Gruppen zugunsten der Gruppe mit einer TAPSE/sPAP Ratio > 0,62mm/mmHg ($p = 0,009$). Abbildung 18 veranschaulicht dies anhand von Kaplan-Meier Kurven.

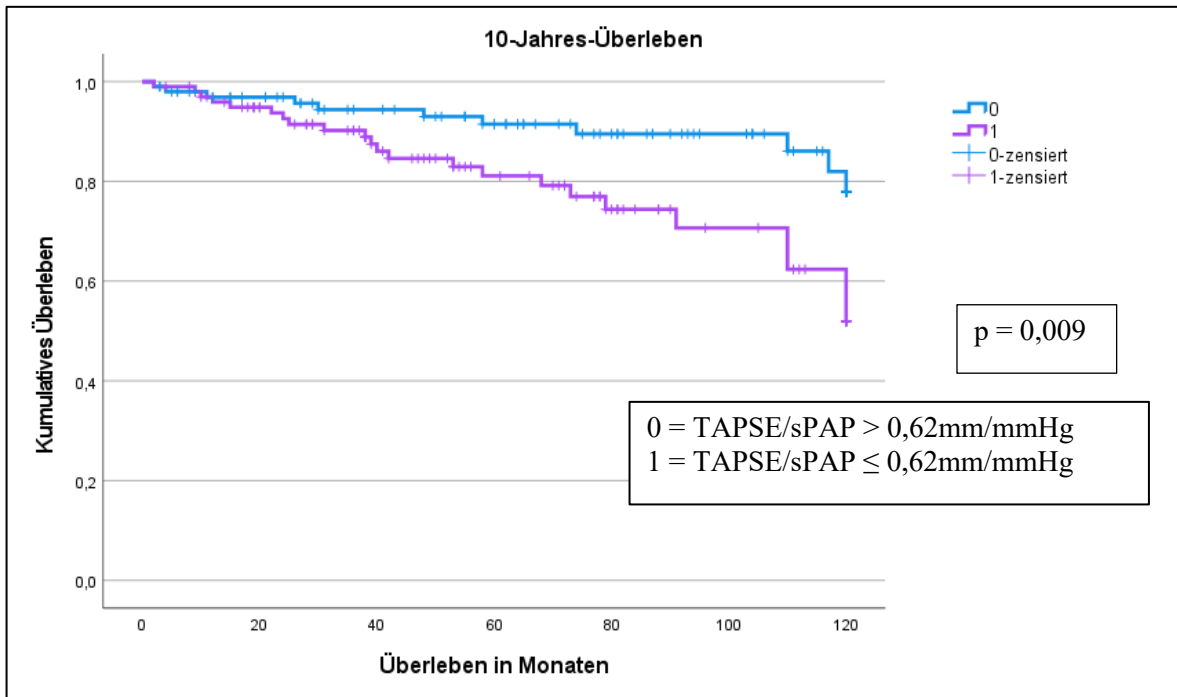


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven: 10-Jahres-Überleben in Coupling-Gruppen

3.4.2 Hospitalisierung

Zuletzt wurden Analysen hinsichtlich der Hospitalisierung durchgeführt. Die Ursachen der Hospitalisierungen waren ausschließlich internistische Krankheitsbilder (Abbildung 19).

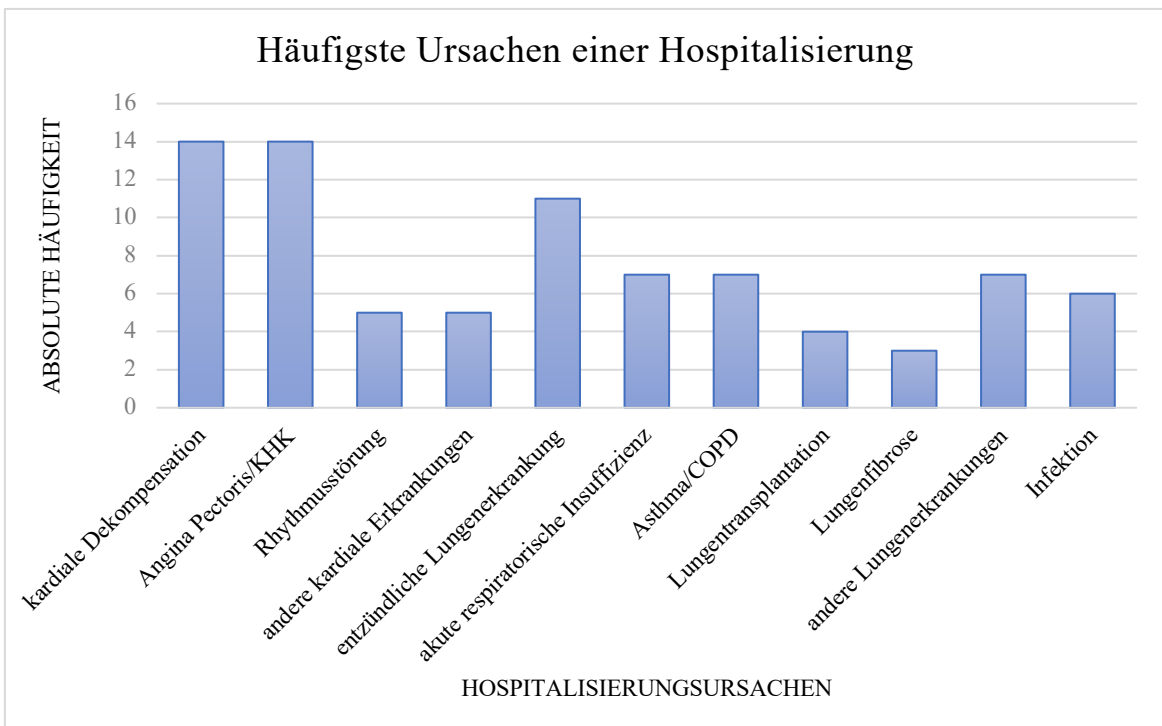


Abbildung 19: Häufigsten Ursachen einer Hospitalisierung

Abbildung 20 stellt dar, dass es mittels Log-Rank Test keine signifikant unterschiedliche Hospitalisierungsraten innerhalb von 10 Jahren zwischen den Gruppen TAPSE/sPAP > 0,62mm/mmHg und TAPSE/sPAP ≤ 0,62mm/mmHg gab.

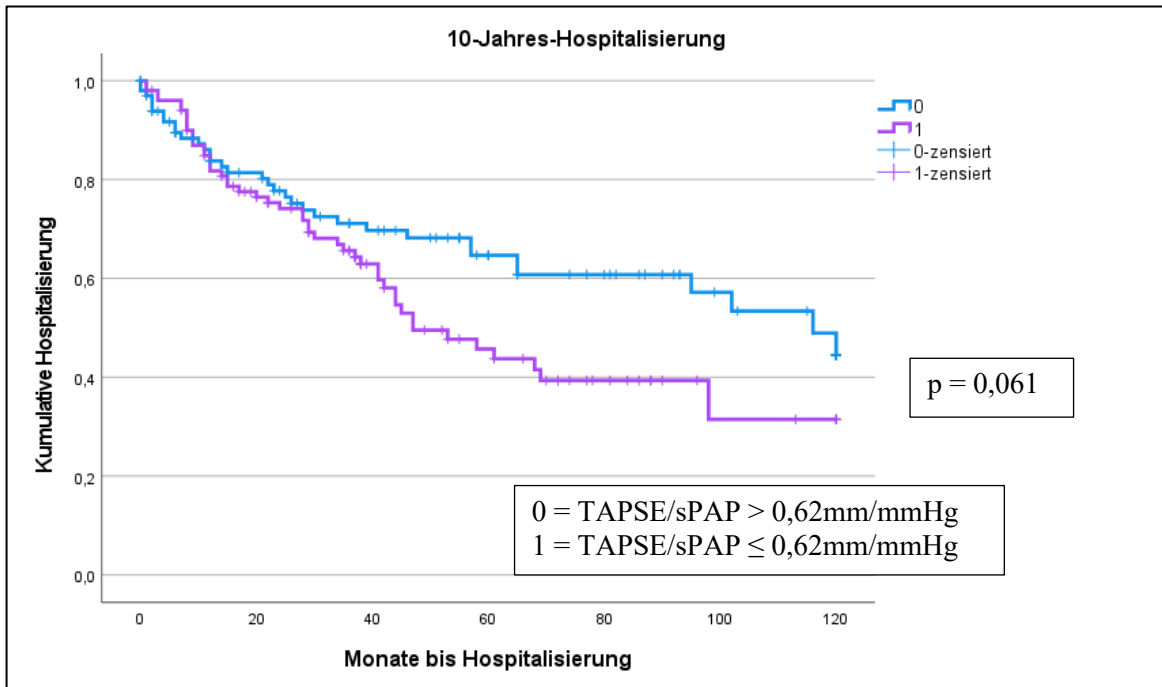


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven: 10-Jahres-Hospitalisierung nach Coupling-Gruppen

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob die TAPSE/sPAP Ratio als Surrogat für das RV-PA Coupling auch in PatientInnen mit EPH und ohne relevante PH von klinischer Bedeutung ist. Hierfür wurde der Einfluss des Couplings auf die Belastbarkeit, die Hämodynamik und die Prognose sowie Hospitalisierung analysiert. Die Kohorte wurde anhand des Mittelwertes der TAPSE/sPAP Ratio in zwei gleich große Kollektive geteilt. In unseren Analysen konnten wir zeigen, dass PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP $< 0,62$ mm/mmHg eine eingeschränkte Ruhe- und Belastungshämodynamik, eine schlechtere Belastbarkeit und eine höhere 10-Jahres Mortalität aufweisen, als PatientInnen mit TAPSE/sPAP $> 0,62$ mm/mmHg. Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die die klinische Relevanz des RV-PA Couplings in PatientInnen ohne schwere manifeste PH analysiert.

4.1 Klinische Relevanz der pulmonalen Hypertonie bei Belastung

EPH ist ein Forschungsfeld, dass in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Wissenschaft gerückt ist. Lange Zeit war sowohl die Definition, als auch die Relevanz der EPH unklar. Mit den neuen Leitlinien aus dem Jahr 2022 wurde die EPH neu definiert. Dies basierte auf dem Ergebnis mehrerer publizierter Daten, welche den Einfluss der EPH auf die Belastbarkeit und die Prognose belegten (10).

In einer rezenten Studie von *Douschan et al.* mit 207 PatientInnen mit normalem oder leicht erhöhtem pulmonal arteriellen Druck erwies sich eine abnorme Belastungshämodynamik als robuster und unabhängiger Marker für eine schlechte Prognose. Selbst nach Korrektur für Alter, Komorbiditäten, Raucherstatus, NYHA-Klasse und Ruhehämodynamik waren sowohl mPAP/CO-, PAWP/CO- und TPG/CO-Slope als auch das CO bei Spitzenbelastung Prädiktoren für die Gesamtmortalität. Besonders interessant ist, dass diese Slopes unabhängig von der Ruhehämodynamik prädiktiv waren. Dies ist ein Hinweis dafür, dass sowohl prä- als auch postkapilläre Ursachen einer EPH zum Mortalitätsrisiko beitragen (17). Das Gesamtkollektiv in unserer Studie wies ebenfalls erkennbare Veränderungen in der Belastungshämodynamik auf. Obwohl die PatientInnen einen medianen mPAP von 19 (IQR 16-22) mmHg und ein CO von 4,6 (IQR 3,9-5,4) L/min in Ruhe hatten, stiegen diese Werte bei maximaler Belastung überproportional an (mPAP $41,8 \pm 9,0$ mmHg und CO 9,5 (IQR 7,0-21,1) L/min). Der mediane mPAP/CO-Slope unseres Gesamtkollektivs (7,2 (IQR 4,8-11,5) mmHg/L/min) liegt nur knapp unter dem prognostischen Grenzwert von

7,5mmHg/L/min von *Douschan et al.* (17). Dies impliziert, dass die Gesamtmortalität unserer Studienpopulation höher sein könnte als jene von Gesunden.

Eine größere Studie von *Ho et al.* konnte 2020 mit 714 PatientInnen mit Belastungsdyspnoe eine Assoziation zwischen Mortalität und EPH nachweisen. Den primären Endpunkt, nämlich eine Hospitalisierung oder Mortalität aufgrund von Herzinsuffizienz zu erreichen, war mit einem 2-fach erhöhten Risiko assoziiert, sofern eine EPH vorlag. Auch nach Ausschluss einer Ruhe-PH bestand weiterhin ein signifikanter Zusammenhang. Zwar hatten PatientInnen mit einer EPH ein besseres Outcome als jene mit einer Ruhe-PH, gleichzeitig jedoch eine schlechtere Prognose als PatientInnen ohne PH (13). Weiters wiesen *Chaouat et al.* mit 55 PAH PatientInnen darauf hin, dass eine abnorme pulmonale Hämodynamik bei Belastung prognostischen Wert hat und bei der Entscheidung von Behandlungsstrategien von additivem Wert sein könnte. Es wurden eine RHK-Untersuchung und ein 6MGT sowohl zu Beginn der Studie, als auch 3-5 Monate danach durchgeführt. Die stärkste Assoziation zum Überleben hatten dabei die Veränderung des mPAP und des CI zwischen Ruhe und Belastung (HR 0,56 (95% CI 0,37-0,86) bzw. 0,14 (95% CI 0,05-0,43)) (66).

Darüber hinaus stellten *Zeder et al.* in einer Kohorte von 80 PatientInnen mit systemischer Sklerose und einem Ruhe-mPAP < 25mmHg fest, dass ein mPAP/CO-Slope > 3,5mmHg/L/min und TPG/CO-Slope > 1,8mmHg/L/min sowie ein Belastungs-PVR > 1,8WU und ein Belastungs-TPR > 3,3WU das 10-Jahresüberleben vorhersagen können. Die Ruheparameter waren währenddessen nicht signifikant mit dem Überleben assoziiert (14). In unserem Kollektiv, welches ebenso normale bis leicht erhöhte mPAP-Werte in Ruhe zeigte, hatte das Gesamtkollektiv einen medianen mPAP/CO-Slope von 7,2 (IQR 4,8-11,5) mmHg/L/min und einen medianen TPG/CO-Slope von 1,8 (IQR 0,7-3,4) mmHg/L/min. Abgesehen davon, dass wir ein heterogenes Kollektiv untersuchten, demonstrieren diese Ergebnisse ebenfalls eine erhöhte 10-Jahres-Mortalität für PatientInnen mit EPH.

Weitere Studien konnten neben der Mortalität auch eine Belastungseinschränkung in Zusammenhang mit EPH bringen. Eine kleine Studie mit COPD-PatientInnen, die sich zuvor einer chirurgischen Lungenreduktion unterzogen hatten, zeigte, dass die Wanddicke der Lungengefäße stark mit dem mPAP bei Belastung korrelierte ($r = 0,721$; $p = 0,020$), allerdings nicht mit dem mPAP in Ruhe (67). *Sassmann et al.* verglichen im Jahr 2022 26 COPD-PatientInnen mit einem leicht erhöhten mPAP < 25mmHg mit 26 alters- und geschlechts- gematchten Kontrollen. Trotz geringerer Spitzenbelastung erreichten die

COPD-PatientInnen deutlich höhere mPAP- und PVR-Werte als die KontrollpatientInnen. Es wurden darüber hinaus starke Korrelationen zwischen dem mPAP/CO-Slope und dem 6 Minuten-Gehtest festgestellt. Dies lässt darauf schließen, dass COPD-PatientInnen selbst ohne das Vorliegen einer Ruhe-PH charakteristische Veränderungen in der pulmonalen Belastungshämodynamik aufwiesen, welche belastungslimitierend sein können (16). *Lewis et al.* untersuchten im Jahr 2011 60 PatientInnen mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVSD) und 19 Kontrollpersonen mittels eines kardiopulmonalen Belastungstests mit hämodynamischer Überwachung. Im Vergleich zu den Kontrollen wiesen die PatientInnen bei geringer Belastung einen höheren mPAP (15 ± 1 vs. 5 ± 1 mmHg; $p < 0,001$) und einen höheren TPG (5 ± 1 vs. 1 ± 1 mmHg; $p < 0,001$) auf. 65% der LVSD-PatientInnen zeigten einen linearen Anstieg des mPAP im Verhältnis zur körperlichen Leistung. Ein mPAP/Watt-Slope über dem Median wurde mit geringerer körperlicher Leistungsfähigkeit ($VO_2\max$ ($r = -0,600$; $p < 0,001$)) und höherer Mortalität (Kaplan-Meier Analysen: $p = 0,002$) assoziiert. Die restlichen 35% der PatientInnen erreichten nach anfänglich steilem Anstieg des mPAP ($0,41 \pm 0,16$ mmHg/W) ein Plateau. Das Plateaumuster war im Vergleich zum linearen Verlauf mit einer geringeren $VO_2\max$ ($10,6 \pm 2,6$ vs. $13,1 \pm 4,02$ mL/kg*min; $p = 0,005$) und einer erhöhten Mortalität (HR 8,1 (95% CI 2,7-23,8; $p < 0,001$)) assoziiert (68).

Neben diesen Studien gibt es bislang nur wenige Daten, die den Zusammenhang zwischen EPH und einer Belastungseinschränkung beschreiben, was unter anderem daran liegt, dass die Definition der EPH erst vor kurzem in den Leitlinien etabliert wurde.

Auch in unserer Studie konnten wir zeigen, dass PatientInnen mit EPH in ihrer Belastbarkeit mit einer durchschnittlichen Gehstrecke von 404 (± 100) Metern und einer $VO_2\max$ von 16,2 ((IQR 13,6-19,8) mL/kg*min eingeschränkt waren (10). Dies unterstreicht nicht zuletzt die klinische Relevanz der EPH, denn es ist anzunehmen, dass die EPH auch der Grund der Leistungslimitierung unserer PatientInnen war. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass die EPH eine Frühform einer pulmonal vaskulären Erkrankung ist, die in eine manifeste PH übergehen kann (16). Dies könnte frühzeitigere Diagnosen und raschere therapeutische Maßnahmen ermöglichen. Angesichts der Tatsache, dass die Diagnose der PH meist in sehr fortgeschrittenen Stadien gestellt wird, könnte sich eine frühere Erkennung günstig auf den Krankheitsverlauf der PatientInnen auswirken.

4.2 Klinische Relevanz des RV/PA Couplings

In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass die TAPSE/sPAP Ratio einen Einfluss auf die Prognose bei PatientInnen mit EPH ohne relevante PH hat. Nach unserem Wissenstand ist dies die erste Studie, die den Einfluss der TAPSE/sPAP Ratio auf das prognostische Outcome in einem solchen Kollektiv untersucht hat. In vorangegangenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die TAPSE/sPAP Ratio bei PatientInnen mit manifester PH von prognostischer Relevanz ist.

Tello et al. untersuchten 290 PAH PatientInnen und stellten mittels multivariater Analysen fest, dass die TAPSE/sPAP Ratio mit Mortalität assoziiert ist. Zudem hatten PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $> 0,32\text{mm/mmHg}$ (70% Überleben) beziehungsweise $0,19\text{--}0,32\text{mm/mmHg}$ (73% Überleben) ein besseres Outcome bezüglich des 5-Jahres-Überlebens als jene mit einer TAPSE/sPAP Ratio $< 0,19\text{mm/mmHg}$ (58,1% Überleben). Die Ergebnisse implizieren, dass die TAPSE/sPAP Ratio bei PatientInnen mit PAH einen aussagekräftigen, prognostischen Marker darstellen (48). Mitunter deshalb wurde die TAPSE/sPAP Ratio in die aktuellen 2022 Leitlinien für die Behandlung und Therapie der PH aufgenommen (10).

Weitere Studien belegen die prognostische Relevanz der TAPSE/sPAP Ratio. *Duan et al.* führten unlängst eine Studie mit 248 CTEPH PatientInnen durch, die diese Aussagen unterstützt. Auch hier war die echokardiographisch ermittelte TAPSE/sPAP Ratio Ausdruck des Schweregrades der CTEPH und der Belastungskapazität sowie ein prognostischer Marker für eine klinische Verschlechterung der CTEPH (69). Darüber hinaus war bei PatientInnen mit systemischem Lupus erythematoses und bekannter oder suszipierter PH die TAPSE/sPAP Ratio in Kombination mit dem 6MGT prädiktiv für eine schlechte Prognose (70). Zuletzt wurde die TAPSE/sPAP Ratio bei 229 PatientInnen mit einer Covid-19 Erkrankung als prognostischer Marker für die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation und die Mortalität identifiziert (71).

Die Ergebnisse unserer Studie konnten die prognostische Relevanz der TAPSE/sPAP Ratio weiter unterstreichen. In den Überlebensanalysen hatten PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ ein signifikant höheres Risiko innerhalb von 10 Jahren zu versterben im Vergleich zu jenen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $> 0,62\text{ mm/mmHg}$ ($p = 0,009$).

Bei den Analysen zur Hospitalisierung konnte die TAPSE/sPAP Ratio jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen TAPSE/sPAP Ratio $> 0,62\text{mm/mmHg}$ und $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ vorweisen ($p = 0,061$). Dies könnte unter anderem

daran liegen, dass wir nur für 83 der 201 PatientInnen eine Hospitalisierung vorliegend hatten. Außerdem sind nicht alle PatientInnen der pulmologischen Ambulanz in Graz wohnhaft in der Steiermark und könnten daher Hospitalisierungen in ihrer Heimat oder in privaten Kliniken gehabt haben, die für uns nicht einsehbar sind.

In unserem Kollektiv konnten wir ferner zeigen, dass PatientInnen mit einer geringeren TAPSE/sPAP Ratio eine eingeschränkte Belastung hatten. Besonders interessant ist, dass PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ beim 6MGT weniger Gehstrecke erreichten als jene der Gruppe mit einer TAPSE/sPAP $> 0,62\text{mm/mmHg}$ (425 ± 92 vs. 384 ± 104) m, $p = 0,005$). In der Spiroergometrie bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede, was daran liegen könnte, dass nur 61 der ursprünglichen 101 PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ eine Spiroergometrie erhalten hatten und somit die Power zu gering war. In den Korrelationsanalysen bestanden allerdings zwischen der TAPSE/sPAP Ratio und Untersuchungen der kardiopulmonalen Belastbarkeit signifikante Zusammenhänge. Sowohl die VO_2max ($\rho = 0,198$) und die maximal erreichte Wattzahl ($\rho = 0,200$) in der Spiroergometrie, als auch die Gehstrecke des 6MGT ($r = 0,280$) und das NT-pro-BNP ($\rho = -0,323$) korrelierten mit der TAPSE/sPAP Ratio.

Es ist bisher nicht bekannt, ob die TAPSE/sPAP Ratio und die kardiopulmonale Belastbarkeit zusammenhängen. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen unserer Studie zeigen aber, dass für unser EPH-Kollektiv eine niedrigere TAPSE/sPAP Ratio auch mit einer niedrigeren Belastungstoleranz einherging. Dies deckt sich auch mit der Annahme, dass die Kombination des Risikostratifizierungsscores der aktuellen Leitlinien, welcher 6MGT, NYHA-Klasse und NT-pro-BNP einschließt, durch Kenntnis der TAPSE/sPAP Ratio von zusätzlichem prognostischem Wert sein könnte. Diese und ähnliche Methoden müssen allerdings erst validiert werden (10,47). Auch für nicht-PH PatientInnen wurde 2017 die klinische Relevanz der TAPSE/sPAP Ratio in einer Studie von *Guazzi et al.* gezeigt: In einem Kollektiv von 387 PatientInnen mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Auswurfleistung (HFpEF) sowie reduzierter Auswurfleistung (HFrEF) konnte nicht nur eine Korrelation zwischen Ees/Ea und der TAPSE/sPAP Ratio gefunden werden, sondern die TAPSE/sPAP Ratio auch als bedeutender klinischer und prognostischer Parameter bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz identifiziert werden. Dabei war eine niedrige TAPSE/sPAP Ratio ein unabhängiger Prädiktor für unzureichende Behandlungsergebnisse (72).

Des Weiteren zeigte sich in unserem Kollektiv, dass PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ bei maximaler Belastungsstufe signifikant schlechtere Werte in mPAP ($40,3 \pm 8,5$ vs. $43,2 \pm 9,3$) mmHg, $p = 0,022$), CO ($10,3$ (IQR 8,8-13,4) vs. $7,5$ (IQR 6,2-10,2) L/min, $p < 0,001$), PVR ($1,6$ (IQR 1,3-2,5) vs. $2,5$ (IQR 1,8-3,5) WU, $p < 0,001$) und CI ($5,9 \pm 1,5$ vs. $4,6 \pm 1,5$) L/min/m², $p < 0,001$) hatten im Vergleich zu PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $> 0,62\text{mm/mmHg}$. In den Korrelationsanalysen bestanden signifikante Zusammenhänge zwischen der TAPSE/sPAP Ratio und beinahe allen Parametern der maximalen Belastung in der RHK. Der maximale mPAP ($\rho = -0,204$, $p = 0,004$), CO ($\rho = 0,469$, $p < 0,001$), der PVR ($\rho = -0,436$, $p < 0,001$) und der CI ($r = 0,478$, $p < 0,001$) korrelierten dabei besonders stark mit der TAPSE/sPAP Ratio. Es fällt auf, dass zwischen den Gruppen TAPSE/sPAP Ratio $> 0,62\text{mm/mmHg}$ und TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ weniger signifikante Unterschiede in der Ruhezämodynamik bestehen, als es in der Belastungshämodynamik der Fall ist. Auch die Korrelationen mit der TAPSE/sPAP Ratio sind deutlich stärker für Parameter der RHK-Untersuchung bei Belastung als in Ruhe. Möglicherweise sprechen die Ergebnisse dafür, dass beginnende Lungengefäßerkrankungen während der Belastung demaskiert werden können und sich dies in einer abnormen Belastungshämodynamik widerspiegeln kann.

Douschan et al. untersuchten 2022 ebenfalls ein Kollektiv mit normalem oder leicht erhöhtem mPAP (21-24mmHg) in Ruhe. 33 PatientInnen mit chronisch thromboembolischer Lungenerkrankung (CTED) und 20 PatientInnen mit CTEPH wurden eingeschlossen. Das Gesamtkollektiv wurde in drei TAPSE/sPAP-Gruppen eingeteilt: $> 0,76\text{mm/mmHg}$, $0,76-0,51\text{mm/mmHg}$ und $< 0,51\text{mm/mmHg}$. Je niedriger die TAPSE/sPAP Ratio, desto höher waren mPAP, PVR als auch NT-pro-BNP. Der mPAP/CO-Slope korrelierte am stärksten in der Gruppe mit der niedrigsten TAPSE/sPAP Ratio ($\rho = -0,527$, $p = 0,008$). Der mittels ROC-Analyse ermittelte Cut-off einer TAPSE/sPAP Ratio von $0,80\text{mm/mmHg}$ eignete sich am besten zur Vorhersage einer Lungengefäßerkrankung (AUC: 0,896; Sensitivität: 89%; Spezifität 79%). Ähnlich wie auch in unserem Kollektiv deutet dies darauf hin, dass eine frühe pulmonal vaskuläre Erkrankung bereits durch leichte Veränderungen des RV-PA Couplings gekennzeichnet ist, die unter Belastung aufgedeckt werden kann (50).

4.3 Welcher Cut-off soll für die TAPSE/sPAP Ratio gewählt werden?

Die bereits erwähnte Studie von *Guazzi et al.* bestimmten 2017 einen Cut-off $< 0,35\text{mm/mmHg}$ für das Terzil mit der kleinsten TAPSE/sPAP Ratio. PatientInnen unter diesem Grenzwert hatten eine geringere Belastbarkeit sowie eine schlechtere Prognose in Hinsicht auf kardiale Ereignisse (72).

Tello et al. konnten anschließend 2019 die echokardiographisch ermittelte TAPSE/sPAP Ratio als ein klinisch relevantes Surrogat des RV-PA Couplings validieren (47). Die prospektive Studie inkludierte 52 PatientInnen mit PAH und CTEPH. Mittels Conductance-Katheter wurden Druck-Volumen-Schleifen ermittelt und unter Anwendung der Single-Beat-Methode E_{es} und E_{a} berechnet. Die TAPSE/sPAP Ratio konnte ein RV-PA Uncoupling, definiert über $E_{es}/E_{a} < 0,805$, bei einem Cut-off-Wert von $< 0,31\text{mm/mmHg}$ mit einer Sensitivität von 87,5% und einer Spezifität von 75,9% vorhersagen.

Für die vorliegende Studie, in der wir ausschließlich EPH PatientInnen ohne relevante PH untersuchten, gibt es zum jetzigen Wissenstand noch keine validierten TAPSE/sPAP Grenzwerte. Daher entschieden wir uns dazu, die Gruppen anhand des Mittelwertes der TAPSE/sPAP Ratio, nämlich $0,62\text{mm/mmHg}$, in zwei gleich große Gruppen zu teilen. Dieser Grenzwert ist entsprechend höher, als jene Werte, welche bereits aus Kollektiven mit schwerer PH validiert sind. Dies ist vermutlich damit zu begründen, dass unser Kollektiv ohne relevante PH mutmaßlich ein erhaltenes RV-PA Coupling aufweist, während PatientInnen aus den oben genannten Studien mit mittelgradiger bis schwerer PH bereits in Ruhe ein Uncoupling aufwiesen. Dennoch konnten wir zeigen, dass PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $\leq 0,62\text{mm/mmHg}$ in Bezug auf Belastbarkeit und Hämodynamik limitiert sind sowie im Vergleich zu PatientInnen mit einer TAPSE/sPAP Ratio $> 0,62\text{mm/mmHg}$ eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass gerade bei PatientInnen mit unklarer Belastungsdyspnoe und EPH die TAPSE/sPAP Ratio bereits als Surrogat für das Uncoupling herangezogen werden kann und auch abseits der manifesten PH klinisch relevant ist. Dies zeigen auch unsere Gruppenvergleiche, da wir für 6MGT, Spiroergometrie, NT-pro-BNP und Parameter der Belastungs-RHK-Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen konnten.

Der Cut-off der TAPSE/sPAP Ratio von 0,80mm/mmHg aus der Studie von *Douschan et al.* (2022) kommt dem Grenzwert unserer Studie am nächsten, da auch dieses Kollektiv aus PatientInnen mit einem mPAP von 21-24mmHg bestand (17). Dies unterstreicht, dass für PatientInnen mit EPH oder einer milden PH in Ruhe ein eigener Grenzwert gefunden werden muss, der sich von jenem für PatientInnen mit manifester PH unterscheidet. Zur Klärung dieser Frage sind jedoch größere, prospektive Studien notwendig.

4.4 Die TAPSE/sPAP Ratio als Surrogat für die rechtsventrikuläre Funktion

Um das RV-PA Coupling zu bestimmen und ein RV-PA Uncoupling vorherzusagen, wurden in den letzten Jahren einige nicht-invasive Surrogate vorgeschlagen. Unter anderem gibt es jeweils Studien zu den Verhältnissen RV-Fractional-Area-Change (FAC)/mPAP (73), RV-FAC/ESA (74) und TAPSE/PAAT (Pulmonalarterien-Akzelerationszeit) (75). Keiner dieser Werte wurde jedoch direkt mit der durch Druck-Volumen-Katheter erhobenen RV-Kontraktilität und Nachlast verglichen. Infolgedessen konnten sich diese Parameter auch nicht als Surrogate für das RV-Coupling durchsetzen.

Noch in diesem Jahr (2023) wurde das Verhältnis der rechtsventrikulären Wanddehnung (RV-free-wall longitudinal strain, FWLS) zur sPAP als ein weiteres Surrogat, neben der TAPSE/sPAP Ratio, für das RV-PA Coupling eingeführt. Da die TAPSE nicht der robusteste echokardiographische Parameter zur Darstellung der RV-Kontraktilität ist und beispielsweise von Vor- und Nachlast abhängt, versuchten *Ünlü et al.* diese Einschränkungen zu umgehen. Die zugrundeliegende Idee hinter dem RV-FWLS/sPAP Verhältnis war es daher, die TAPSE durch die RV-Längsdehnung, einen echokardiographisch empfindlicheren Parameter, zu ersetzen. Die RV-FWLS/sPAP Ratio stellt, ähnlich wie die TAPSE/sPAP Ratio, eine Länge/Kraft-Beziehung dar und kann daher mit ihr konkurrieren (76).

Richter et al. führten erst kürzlich eine retrospektive Studie mit 29 PAH-PatientInnen durch. Sowohl für die FWLS ($r = -0,443$; $p = 0,016$) als auch für die globale Längsdehnung ($r = -0,529$; $p = 0,003$) konnten mäßig signifikante Korrelationen mit der mittels Single-beat Methode gemessenen Ees/Ea nachgewiesen werden. Die RV-FWLS/sPAP Ratio ist demnach bei PAH PatientInnen mit dem RV-PA Coupling assoziiert und kann als ihr nicht-invasives Surrogat dienen. Dennoch ist bisher unklar, inwieweit nicht-invasive Surrogate des RV-PA Coupling austauschbar sind und ob die RV-FWLS/sPAP Ratio auch auf PatientInnen mit anderen kardialen oder pulmonalen Erkrankungen übertragbar ist. Insbesondere Herzoperationen sowie die Implantation von Herzschrittmachern könnten über eine Veränderung der Kontraktilitäts-Nachlast-Beziehung das RV-Strain/sPAP Verhältnis beeinträchtigen (77).

4.5 Limitierungen

Die offensichtlichste Limitation dieser Studie ist der retrospektive Charakter, aufgrund dessen das Kollektiv möglicherweise nicht repräsentativ für alle PatientInnen mit EPH sein könnte. Die Studie wurde monozentrisch an einem Schwerpunktzentrum durchgeführt, weshalb sich die Aussagen der Studie nur bedingt in Bezug auf andere Ethnien verallgemeinern lassen. Zudem ist die etwas geringe Anzahl der ProbandInnen limitierend für diese Studie. Dem entgegen zu halten ist allerdings, dass die PatientInnen echokardiographisch sowie invasiv sehr sorgfältig untersucht wurden.

Betreffend der Datenerhebung stellt das Fehlen einiger Spiroergometriedaten sowie das Fehlen einiger Daten des 6MGT eine weitere Limitation dar. Auf der anderen Seite erhielten jedoch alle PatientInnen eine Echokardiographie- sowie Belastungs-RHK-Untersuchung, weshalb die Parameter für die TAPSE/sPAP Ratio sowie der mPAP und CO in Ruhe und bei maximaler Belastung für alle teilnehmenden PatientInnen vorhanden waren.

Eine weitere Limitierung stellt die geringe Anzahl an Events sowohl für die Überlebens- als auch für die Hospitalisierungsanalysen dar. Darüber hinaus erfolgten beide Analysen univariant und wurden weder nach Alter, Geschlecht und Komorbiditäten noch nach Ruhe- oder Belastungshämodynamik korrigiert. Um den Einfluss der TAPSE/sPAP Ratio auf das Überleben unabhängig von anderen Faktoren belegen zu können, müssten multivariante Analysen durchgeführt werden, welche jedoch wegen der geringen PatientInnenzahl sowie der wenigen Events nicht möglich war. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Teilung des Kollektivs nach der TAPSE/sPAP Ratio deutliche Unterschiede in Belastbarkeit, Hämodynamik und Prognose zeigte.

Letztlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass die eingeschlossenen PatientInnen ein heterogenes Kollektiv mit unterschiedlichen Grunderkrankungen und Komorbiditäten darstellen. Sie spiegeln somit das gewöhnliche PatientInnengut des LKH-Univ. Klinikums Graz wider.

In Anbetracht obenstehender Argumente ist in Zukunft eine Validierung der Aussagen in prospektiven und multizentrischen Studien mit breiteren PatientInnenkollektiven nötig.

5 Konklusion

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die zeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der TAPSE/sPAP Ratio und der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei PatientInnen mit EPH besteht. Außerdem konnten wir der TAPSE/sPAP Ratio prognostische Relevanz für EPH-PatientInnen zuordnen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TAPSE/sPAP Ratio auch für PatientInnen mit EPH ohne relevante PH einen wichtigen klinischen und prognostischen Marker darstellt. Nichtsdestotrotz ist eine Validierung unserer Ergebnisse in prospektiven, multizentrischen Studien erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, u. a. 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 Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 1. Jänner 2016;37(1):67–119.
2. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1961;213:35.
3. Hatano S, Strasser T, eds. *Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting.* Geneva. World Health Organisation; 1975.
4. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, u. a. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 24. Dezember 2013;62(25 Suppl):D42–50.
5. Nakanishi N, European Society of Cardiology, European Respiratory Society. 2009 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines and connective tissue disease. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* Dezember 2011;60(4):419–24.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, u. a. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 30. Juni 2009;54(1 Suppl):S43–54.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* Oktober 2009;34(4):888–94.
8. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, u. a. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Februar 2018;197(4):509–16.
9. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, u. a. 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.* 29. März 2016;133(13):1240–8.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, u. a. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 30. August 2022;2200879.
11. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, u. a. 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.* Dezember 2004;25(24):2243–78.
12. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, u. a. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 30. Juni 2009;54(1 Suppl):S55–66.
13. Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, u. a. Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *J Am Coll Cardiol.* 7. Jänner 2020;75(1):17–26.
14. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, u. a. Exercise Pulmonary Resistances Predict Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Chest.* Februar 2021;159(2):781–90.

15. Hasler ED, Müller-Mottet S, Furian M, Saxer S, Huber LC, Maggiorini M, u. a. Pressure-Flow During Exercise Catheterization Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Chest*. Juli 2016;150(1):57–67.
16. Sassmann T, Douschan P, Foris V, Tröster N, Zeder K, Brcic L, u. a. Abnormal pulmonary hemodynamics during exercise is associated with exercise capacity in COPD. *Respir Res*. 8. Dezember 2022;23(1):331.
17. Douschan P, Avian A, Foris V, Sassmann T, Bachmaier G, Rosenstock P, u. a. Prognostic Value of Exercise as Compared to Resting Pulmonary Hypertension in Patients with Normal or Mildly Elevated Pulmonary Arterial Pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Dezember 2022;206(11):1418–23.
18. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, u. a. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J*. Oktober 2022;60(4):2103181.
19. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 16. Dezember 2021;385(25):2361–76.
20. Hsu S, Houston BA, Tampakakis E, Bacher AC, Rhodes PS, Mathai SC, u. a. Right Ventricular Functional Reserve in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 14. Juni 2016;133(24):2413–22.
21. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 21. März 2016;37(12):942–54.
22. Singh I, Ma KC, Berlin DA. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease. *Am J Med*. April 2016;129(4):366–71.
23. Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, u. a. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. August 2022;206(4):e7–41.
24. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31. März 2017;26(143):160112.
25. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, Bunner C, u. a. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart Br Card Soc*. Jänner 2015;101(1):37–43.
26. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, u. a. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 24. Dezember 2013;62(25 Suppl):D22-33.
27. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, u. a. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. November 2017;50(5):1700578.
28. Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, u. a. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J*. Juli 2016;48(1):254–7.
29. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, u. a. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. Juni 2018;107(6):460–70.
30. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, u. a. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 13. Juli 2010;122(2):191–225.
31. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N, u. a. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With

- Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 21. Mai 2019;139(21):2440–50.
32. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, u. a. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. Februar 2007;131(2):402–9.
 33. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 17. Jänner 2017;69(2):236–43.
 34. Legris V, Thibault B, Dupuis J, White M, Asgar AW, Fortier A, u. a. Right ventricular function and its coupling to pulmonary circulation predicts exercise tolerance in systolic heart failure. *ESC Heart Fail*. Februar 2022;9(1):450–64.
 35. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, u. a. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. Jänner 2019;53(1):1801887.
 36. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, u. a. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 5. Oktober 2004;110(14):2010–6.
 37. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, u. a. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 1. September 2013;6(5):953–63.
 38. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, u. a. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Mai 2003;284(5):H1625-1630.
 39. Inuzuka R, Hsu S, Tedford RJ, Senzaki H. Single-Beat Estimation of Right Ventricular Contractility and Its Coupling to Pulmonary Arterial Load in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 8. Mai 2018;7(10):e007929.
 40. Trip P, Kind T, van de Veerdonk MC, Marcus JT, de Man FS, Westerhof N, u. a. Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. Jänner 2013;32(1):50–5.
 41. Brewis MJ, Bellofiore A, Vanderpool RR, Chesler NC, Johnson MK, Naeije R, u. a. Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 1. September 2016;218:206–11.
 42. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, u. a. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Juli 2013;14(7):611–44.
 43. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, u. a. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. Juli 2010;23(7):685–713; quiz 786–8.
 44. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, u. a. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. November 2006;174(9):1034–41.
 45. Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC, Cabrita IZ, Coulter T, Smith BCF, u. a. Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension: Seven-Year Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging*. Juni 2015;8(6):e002107.
 46. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, u. a.

- Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1. November 2013;305(9):H1373-1381.
47. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, u. a. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. September 2019;12(9):e009047.
48. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, u. a. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 1. September 2018;266:229–35.
49. Tello K, Ghofrani HA, Heinze C, Krueger K, Naeije R, Raubach C, u. a. A simple echocardiographic estimate of right ventricular-arterial coupling to assess severity and outcome in pulmonary hypertension on chronic lung disease. *Eur Respir J*. September 2019;54(3):1802435.
50. Douschan P, Tello K, Rieth AJ, Wiedenroth CB, Sassmann T, Kovacs G, u. a. Right ventricular-pulmonary arterial coupling and its relationship to exercise haemodynamics in a continuum of patients with pulmonary vascular disease due to chronic thromboembolism. *Eur Respir J*. September 2022;60(3):2200450.
51. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Hesse C, u. a. Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography vs right-sided heart catheterization. *Chest*. August 2010;138(2):270–8.
52. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J*. Dezember 2013;42(6):1586–94.
53. Boerrigter B, Trip P, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, u. a. Right atrial pressure affects the interaction between lung mechanics and right ventricular function in spontaneously breathing COPD patients. *PloS One*. 2012;7(1):e30208.
54. Olschewski H, Brück K. Thermoregulatory, cardiovascular, and muscular factors related to exercise after precooling. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Februar 1988;64(2):803–11.
55. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1. Oktober 2002;90(7):778–81.
56. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, u. a. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. Juni 2011;139(6):1299–309.
57. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Juli 2002;166(1):111–7.
58. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
59. Khirfan G, Naal T, Abuhlimeh B, Newman J, Heresi GA, Dweik RA, u. a. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PloS One*. 2018;13(1):e0191869.
60. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, Valli G, Pezzuto B, Manzi G, u. a. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. März 2019;38(3):306–14.
61. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, u. a. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 20. August 2013;128(8):873–934.

62. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, u. a. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* Jänner 2022;24(1):4–131.
63. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, u. a. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 3. Dezember 2019;8(23):e014240.
64. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, u. a. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* Juli 2012;33(14):1787–847.
65. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* August 2008;32(2):503–12.
66. Chaouat A, Sitbon O, Mercy M, Ponçot-Mongars R, Provencher S, Guillaumot A, u. a. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* September 2014;44(3):704–13.
67. Kubo K, Ge RL, Koizumi T, Fujimoto K, Yamanda T, Haniuda M, u. a. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir Physiol.* März 2000;120(1):71–9.
68. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Bloch KD, u. a. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail.* Mai 2011;4(3):276–85.
69. Duan A, Li X, Jin Q, Zhang Y, Zhao Z, Zhao Q, u. a. Prognostic implication of noninvasive right ventricle-to-pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221102804.
70. Guo X, Lai J, Wang H, Tian Z, Wang Q, Zhao J, u. a. Predictive value of non-invasive right ventricle to pulmonary circulation coupling in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 1. Jänner 2021;22(1):111–8.
71. Jani V, Kapoor K, Meyer J, Lu J, Goerlich E, Metkus TS, u. a. Unsupervised machine learning demonstrates the prognostic value of TAPSE/PASP ratio among hospitalized patients with COVID-19. *Echocardiogr Mt Kisco N.* September 2022;39(9):1198–208.
72. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, u. a. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* Oktober 2017;10(10 Pt B):1211–21.
73. Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Rose L, Weir EK, Sharma A, u. a. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* März 2018;37(3):376–84.
74. French S, Amsallem M, Ouazani N, Li S, Kudelko K, Zamanian RT, u. a. Non-invasive right ventricular load adaptability indices in patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2018;8(3):2045894018788268.
75. Levy PT, El Khuffash A, Woo KV, Singh GK. Right Ventricular-Pulmonary Vascular Interactions: An Emerging Role for Pulmonary Artery Acceleration Time by

Echocardiography in Adults and Children. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. August 2018;31(8):962–4.

76. Ünlü S, Bézy S, Cvijic M, Duchenne J, Delcroix M, Voigt JU. Right ventricular strain related to pulmonary artery pressure predicts clinical outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 24. April 2023;24(5):635–42.

77. Richter MJ, Rako ZA, Tello K. Ratio between right ventricular strain and systolic pulmonary artery pressure as a surrogate for right ventricular to pulmonary arterial coupling: validation against the gold standard. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 17. Februar 2023;24(3):e50–2.