



**Prädiktive Parameter des Überlebens bei
Patienten mit HFpEF und hämodynamischer
Störung der Lungenstrombahn sowie
Mehrwert der invasiven Belastungstestung der
Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Tilman Veith Werner

aus Offenbach am Main

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Henning Gall
Gutachter: Prof. Dr. Samuel Sossalla

Tag der Disputation:
10.10.2024

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Definition der pulmonalen Hypertonie	1
1.1.2	Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen . .	6
1.1.3	Diagnostik der pulmonalen Hypertonie	7
1.2	Herzinsuffizienz	15
1.3	Herzinsuffizienz mit diastolischer Funktionsstörung - HFpEF	18
1.3.1	Definition	18
1.3.2	Epidemiologie: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität	18
1.3.3	Pathophysiologie	19
1.4	Pulmonale Hypertonie aufgrund Linksherzinsuffizienz – PH-HFpEF .	22
1.4.1	Definition	22
1.4.2	Epidemiologie: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität	22
1.4.3	Unterscheidung zwischen PAH und PH-HFpEF	23
1.4.4	Therapie	23
1.5	Ziel der Studie	25
2	METHODIK	26
2.1	Studiendesign	26
2.2	Grundlagen des Studiendesigns	26
2.3	Definition der HFpEF-Kohorte	27
2.4	Zielparameter, Einflussgrößen sowie deren Definitionen	28
2.5	Datenerhebung und Messmethoden - Rechtsherzkatheteruntersuchung	28
2.6	Statistik	30
3	ERGEBNISTEIL	32
3.1	Demographische und klinische Daten der HFpEF-Kohorte	32
3.2	Prädiktive Parameter des Überlebens in der RHK-Untersuchung . . .	34
3.2.1	mPAP-Belastung als Prädiktor des Überlebens	36
3.2.2	Sechs-Minuten-Gehtest-O ₂ -Sättigung als Prädiktor des Überlebens	43
3.2.3	Δ mPAP als Prädiktor des Überlebens	46

3.2.4	Weitere Prädiktoren des Überlebens	51
3.3	Zusammenfassung der prädiktiven Parameter des Überlebens	55
3.4	Chronotrope Inkompetenz	57
4	DISKUSSION	59
4.1	Prädiktive Parameter des Überlebens bei Patienten mit HFpEF	59
4.2	Mehrwert/Nutzen der Belastungstestung bei Patienten mit HFpEF	65
4.3	Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand	76
4.3.1	Limitationen der Arbeit	83
4.3.2	Ausblick	84
5	ZUSAMMENFASSUNG	86
5.1	Hintergrund	86
5.2	Methoden	86
5.3	Ergebnisse	87
5.4	Schlussfolgerung	87
6	SUMMARY	89
6.1	Background	89
6.2	Methods	89
6.3	Results	90
6.4	Conclusion	90
	LITERATUR	95
Anhang		
A	DATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS	123
B	FORMELN UND DEFINITIONEN	134

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Δ HF	Herzfrequenz-Reserve.
ALK₁	Activin receptor-like Kinase.
AMV/VE	Atemminutenvolumen/Ventilatory exchange.
APMHR	age predicted maximal heart rate.
AT	anaerobe Schwelle/anaerobic threshold.
AUC	area under the curve.
BMI	Body-Mass-Index.
BMPR₂	Bone morphogenetic protein receptor type II.
BNP	Brain Natriuretic Peptide.
Cpc-PH	Combined postcapillary PH = kombinierte post- und präkapilläre PH.
CTEPH	chronisch thrombo-embolische pulmonale Hypertonie.
dPAP	diastolischer pulmonal-arterieller Druck.
DPG	diastolischer pulmonaler Gradient.
dRR	diastolischer systemischer Blutdruck.
E_a	arterielle Elastance.
EF	Ejektionsfraktion.
EKG	Elektrokardiografie.
ESP	end-systolischer Druck, end-systolic pressure.
HF/HR	Herzfrequenz/heart rate.
HFmrEF	Heart failure with mild reduced ejection fraction.
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction.
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction.

HI/HF	Herzinsuffizienz/heart failure.
HZV/CO	Herz-Zeit-Volumen/cardiac output.
HZVI/CI	Herz-Zeit-Volumen-Index/Cadiac Index.
IPAH	idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie.
Ipc-PH	Isolated postcapillary PH = isolierte postkapilläre PH.
IQR	Interquartilsabstand/Inter Quartil Range.
KHK	koronare Herzkrankheit.
KI	Konfidenzintervall.
LHK/LHD	Linksherzerkrankung/left heart disease.
LV	linksventrikuläre.
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck.
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion.
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck.
mPAWP	mittlerer pulmonal-arterieller Wedge Druck.
mRR	mittlerer systemischer Blutdruck.
NCD	Non cardiac Dyspnoe.
NO	Stickstoffmonoxid.
NYHA	New York Heart Association.
PAC	pulmonal-arterielle Compliance.
PaCO₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck.
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie.
PaO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck.
PAP	pulmonal-arterieller Druck.
PAWP	pulmonal-arterieller Wedge Druck.
PCWP	pulmonal-kapillärer Wedge Druck.
PDE	Phosphodiesterase.
Peak VO₂ / max. VO₂	höchste Sauerstoffaufnahme unter Belastung.

PETCO₂	end-tidialer CO ₂ Partialdruck.
PH	pulmonale Hypertonie.
PO₂	Sauerstoffpartialdruck.
PPD	pulmonaler Pulsdruck.
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen.
PVH	pulmonal-venöse Hypertonie.
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand.
PVRI	pulmonalvaskulärer Widerstandsindex.
RAP	rechtsatrialer Druck.
RHK	Rechtsherzkatheter.
ROC	receiver operating characteristic.
RQ	respiratorischer Quotient.
RR	systemischer Blutdruck.
RVP	rechtsventrikulärer Druck.
RVSWI	Rechtsventrikulärer Schlagvolumen-Index/right ventricular stroke work index.
s.o.	siehe oben.
SAC	system-arterielle Compliance.
SaO₂	arterielle Sauerstoffsättigung.
SGLT-2	Sodium dependent glucose co-transporter 2.
SMG	Sechs-Minuten-Gehstrecke.
SMGT	Sechs-Minuten-Gehtest.
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck.
SPD	systemischer Pulsdruck.
SpO₂	Sauerstoffsättigung im Blut.
sRR	systolischer systemischer Blutdruck.
SV	Schlagvolumen.
SvO₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung.

SVR	systemvaskulärer Widerstand.
SVRI	systemvasuklärer Widerstandsindex.
TAC	Totale arterielle Compliance.
TAPSE	tricuspidal annular plane systolic excursion.
TPG	transpulmonaler Gradient.
TPR	totaler peripherer Widerstand.
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon.
VCO₂	Kohlenstoffdioxidabgabe.
VO₂	Sauerstoffaufnahme.
WR	work rate/Leistung.
WU	wood units/Wood Einheiten.
z.B.	zum Beispiel.
ZVD/CVP	zentral-venöser Druck/central venous pressure.

EINLEITUNG

1.1 PULMONALE HYPERTONIE

1.1.1 *Definition der pulmonalen Hypertonie*

Die pulmonale Hypertonie basiert auf einer Druck- bzw. Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf und ist eine chronische und progrediente Erkrankung des Lungengefäßsystems und des rechten Herzens. Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Krankheit, die verschiedene kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen verkomplizieren kann [42].

Hämodynamisch ist die PH definiert als die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks (mPAP) > 20 mmHg [68] (zuvor ≥ 25 mmHg) in Ruhe, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) [42] [62]. Die Normwerte des mPAP befinden sich bei 14 ± 3 mmHg mit einem oberen Limit von 20 mmHg [62] [77]. So stellten Druckverhältnisse zwischen 21 mmHg und 24 mmHg zuvor einen grauen Bereich mit bis dato ungeklärter klinischer Relevanz dar [42] (wurde in früherer Literatur als Borderline PH bezeichnet). Patienten, die diese Druckverhältnisse in Ruhe aufweisen, können weder als klinisch gesund, noch als eindeutig krank bezeichnet werden [128] [62].

In der hämodynamischen Definition der PH wird eine präkapilläre von einer postkapillären PH unterschieden (s. Tabelle 1.1). Durch die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks, dem Wedge-Druck (PAWP), der dem linksatrialen Druck entsprechen soll [103], wird eine Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer Genese vollzogen.

Bei der präkapillären PH entsteht der Lungenhochdruck im arteriellen Gefäßbett der Lungenstrombahn. Hierbei kommt es zu einer pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung (PVR), getriggert durch die Vasokonstriktion, Proliferation und Entzündungsreaktionen [41] der Arteriolen und endet schließlich in Umbau- und Remodelling-Prozessen dieser Gefäße, welche am Ende irreversibel sind.

Der Pathomechanismus der postkapillären PH beruht auf einem konsekutiven Rückstau des Blutflusses vom linken Herzen in die Lungenstrombahn und einen dadurch resultierenden Druckanstieg. Die postkapilläre PH, auch pulmonal-venöse Hypertonie (PVH) genannt, wird hämodynamisch weiter in eine isolierte (passive/Ip-PH) und kombinierte oder gemischte (reaktive/Cpc-PH) postkapilläre PH unterteilt [146]. Diese Unterteilung wurde bereits auf dem „World Symposium 2013“ [152] vorgeschlagen und schließlich auf dem „World Symposium 2018“ fest integriert [151]. Zusätzlich erfolgte die Einführung des diastolisch pulmonalen Gradienten (DPG), der als diagnostisches Kriterium den transpulmonalen Gradienten (TPG) ablösen bzw. ergänzen sollte. Nach den aktuellen ESC/ERS-Guidelines von 2022 wird der DPG sowie TPG als diagnostisches Kriterium zur Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer PH nicht mehr verwendet. Es erfolgt die Unterscheidung anhand des zuvor genannten PAWP und PVR.

Tabelle 1.1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie [68]

Definition	Characteristik	Ätiologische Gruppen
PH	mPAP > 20 mmHg	Alle
Präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU	1. Pulmonal-arterielle Hypertonie 3. PH aufgrund von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thrombo-embolische PH 5. PH aufgrund unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg	
Isolierte postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU	2. PH aufgrund von Linksherzerkrankungen 5. PH aufgrund unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU	
Belastungsinduzierte PH	mPAP / CO Slope > 3 mmHg/l/min	

Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie und Einteilung der Gruppe 2 nach Dana Point Klassifikation der PH

Die PH wird insgesamt in fünf Klassen anhand der Ätiologie eingeteilt, welche in folgender Aufzählung zusammengefasst werden (s. Aufzählung Ätiologische Klassifikation der PH im Folgenden). Aus diesen 5 Gruppen fallen Gruppe 1, 3, 4, und 5 unter die Definition der präkapillären PH. Gruppe 2 und ebenfalls Gruppe 5 gehören zur Definition der postkapillären PH (s. Tabelle 1.1). Im weiteren Verlauf werden

wir uns vor allem der Gruppe 2 – PH infolge von Linksherzerkrankungen (LHK) - widmen.

ÄTIOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER PH NACH DANA POINT VON DER KÖLNER KONSENSUS KONFERENZ 2016 [78] UND MODIFIZIERT NACH DEN ESC/ERS GUIDELINES [2] [68]

1. Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

1.1. idiopathische PAH (IPAH)

1.1.1. Non-responders at vasoreactivity testing

1.1.2. Acute responders at vasoreactivity testing

1.2. hereditäre PAH

1.2.1. BMPR 2

1.2.2. ALK 1, Endoglin (mit/ohne hereditäre/r hämorrhagische/r Teleangi-ektasie)

1.2.3. unbekannt

1.3. Medikamenten/Drogen/Toxin induzierte PH

1.4. PAH assoziiert mit (APAH):

1.4.1. Kollagenosen

1.4.2. HIV-Infektion

1.4.3. portaler Hypertension

1.4.4. angeborenen Herzfehlern

1.4.5. Schistosomiasis

1.5. pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH)

1.6. persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN)

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

2.1. Herzinsuffizienz:

2.1.1. mit erhaltener Ejektionsfraktion (diastolische Funktionsstörung)

- 2.1.2. mit reduzierter oder gering reduzierter Ejektionsfraktion (systolische Funktionsstörung)
- 2.2. Herzklappenerkrankung
- 2.3. angeborene/erworbene Linksherz Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien die zur postkapillären PH führen
- 3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankung und/oder Hypoxämie**
 - 3.1. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder Emphysem
 - 3.2. restriktive Lungenerkrankungen
 - 3.3. andere Lungenerkrankungen mit gemischten restriktiven und obstruktiven Mustern
 - 3.4. Hypoventilationssyndrome
 - 3.5. Hypoxämie ohne Lungenerkrankung (z.B. chronische Höhenexposition)
 - 3.6. entwicklungsbedingte Fehlbildungen
- 4. PH assoziiert mit pulmonal-arterieller Obstruktion**
 - 4.1. chronisch thrombembolische PH (CTEPH)
 - 4.2. Andere pulmonal-arterielle Obstruktionen
- 5. Pulmonale Hypertonie bei unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen**
 - 5.1. hämatologische Erkrankungen: myeloproliferative Störungen, Splenektomie, chronisch hämolytische Anämie
 - 5.2. systemische Störungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
 - 5.3. metabolische Erkrankungen (der Schilddrüse, Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher)
 - 5.4. chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Hämodialyse
 - 5.5. Kompression der Pulmonalgefäße durch Tumore
 - 5.6. fibrosierende Mediastinitis

1.1.2 Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen

Die PVH (Gruppe 2 der PH-Klassifikation) wird in weitere Untergruppen unterteilt (s. Aufzählung Ätiologische Klassifikation der PH). In den folgenden Abschnitten beschäftigen wir uns mit der Untergruppe 2.1.1, PH bei Linksherzerkrankungen mit erhaltener Ejektionsfraktion und linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion.

1.1.2.1 Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)

Die isolierte postkapilläre PH wird charakterisiert durch einen passiven Anstieg des mPAP ohne signifikante pulmonale Vasokonstriktion oder Remodellingprozesse der kleinen pulmonal-arteriellen Gefäße der Lungenstrombahn [146]. Der mPAP steigt proportional in Bezug zum linksseitigen Füllungsdruck des Herzens und normalisiert sich mit abfallendem linksventrikulärem Druck wieder. In diesem Fall bleiben der TPG und der PVR in ihren normalen Bereichen (TPG < 12-15 mmHg und PVR \leq 2 Wood Units [WU], zuvor PVR < 3 WU) [35].

1.1.2.2 Kombinierte post- und präkapilläre PH (Cpc-PH)

Neben dem passiven Anstieg des mPAP aufgrund des linksventrikulären Füllungsdrucks, kommt eine reaktive Komponente der kleinen pulmonalen Widerstandsgefäße hinzu. Dies beruht auf deren strukturellen Umbau (Remodelling) und Veränderungen in der Wanddicke der Alveolen [146]. Die zusätzliche präkapilläre Komponente lässt den mPAP unproportional über den des linksventrikulären Füllungsdrucks hinaus ansteigen und es findet keine Normalisierung bei Reduzierung des linksventrikulären Drucks statt (s. Abbildung 1.1). So wird die kombinierte post- und präkapilläre PH hämodynamisch wie folgt definiert: mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg, PVR > 2 WU [68], (zuvor: mPAP \geq 25 mmHg, PAWP > 15 mmHg, PVR \geq 3 WU, TPG \geq 12-15 mmHg [35]. Zwischenzeitlich übernahm der DPG die Rolle des TPGs mit einem Wertebereich von > 7 bzw. \leq 7 mmHg, welcher jedoch aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht mehr zur Definition und Differenzierung bei LHD-Patienten verwendet wird [151]) [42] [43].

Unklare Phänotypen, die sich nicht als Ipc- oder Cpc-PH Patienten klassifizieren ließen, hatten zuvor einen TPG \geq 12mmHg PVR < 3WU und einen DPG \geq 7 mmHg oder TPG \geq 12 mmHg, PVR \geq 3 WU und einen DPG < 7 mmHg [69]. Seit dem

World Symposium 2018 beruht die Definition der Cpc-PH nur noch anhand des PAWP > 15 mmHg und einem PVR ≥ 3 WU [151] [40], welches nun nach den aktuellen ESC/ERS Guidelines von 2022 [68] aufgrund der Datenlage auf einen PVR > 2 WU abgeändert wurde [90]. (s. Tabelle 1.1) Auch jetzt gibt es weiterhin Patienten die unter der aktuellen Definition der ESC/ERS Guidelines nicht vollständig die Kriterien einer prä- oder post-kapillären PH erfüllen, nämlich Patienten mit einem mPAP > 20 mmHg und PAWP ≤ 15 mmHg aber einem PVR ≤ 2 WU. Diese Patienten werden unter dem Begriff der „nicht-klassifizierten PH“ geführt. Gründe für die unklare mPAP Erhöhung können z.B. Erkrankungen der Leber, angeborene Herzfehler, weitere Lungenkrankheiten oder Hyperthyreose sein [68].

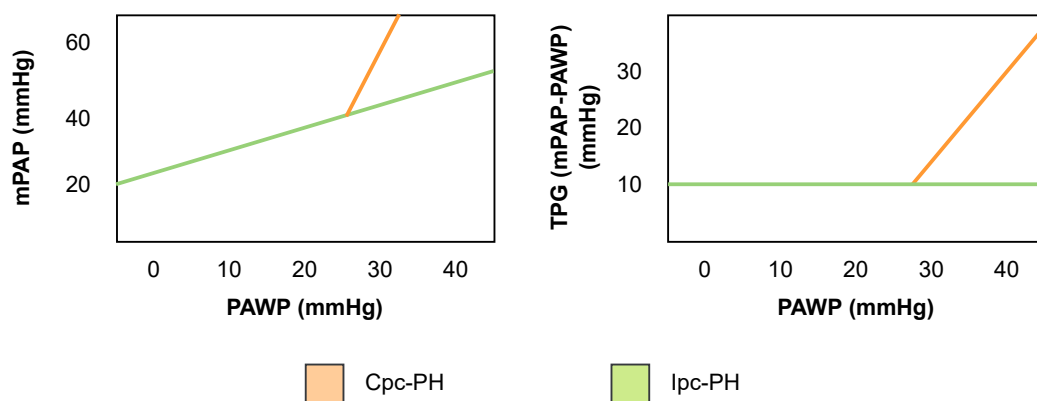


Abbildung 1.1: Rosenkranz et al. [128]: Isolierte (grün) vs. kombinierte (orange) prä- und postkapilläre Erhöhung des mPAP und des TPGs im Verhältnis zum PAWP bei Patienten mit Linksherzerkrankung. Die orangene Linie beschreibt den unproportionalen Anstieg bei Cpc-PH im Vergleich zum linearen Anstieg des mPAP bei Ipc-PH.

1.1.3 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

1.1.3.1 Symptome und diagnostischer Algorithmus

Die Symptome der PH sind meist unspezifisch und beziehen sich auf die voranschreitende rechtsventrikuläre Dysfunktion [42]. Die ersten Symptome äußern sich als Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Thorax-

schmerz (Angina pectoris), Ödeme, Zunahme des Bauchumfangs oder Synkopen [50]. Symptome in Ruhe sind nur in fortgeschrittenen Stadien vorhanden [50]. Liegen Symptome vor, die auf eine PH hindeuten können, so folgen verschiedene Untersuchungen, um die Diagnose der PH zu verifizieren und deren Ätiologie zu klären:

- Elektrokardiogramm (EKG)
- Röntgen-Thorax
- Echokardiografie
- Lungenfunktionstest und arterielle beziehungsweise kapilläre Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung
- hochauflösende Computertomografie mit Kontrastverstärkung
- Ventilations-/Perfusionsszintigrafie
- kardiale Magnetresonanztomografie
- Blutuntersuchungen inklusive immunologischen Labor
- Abdomen-Ultraschall
- Rechtsherzkatheter (RHK) und gegebenenfalls Vasoreagibilitätstestung
- Pulmonalis-Angiografie

Die Durchführung eines EKGs kann Aufschluss über eine Rechtsherzhypertrophie, Rechtsschenkelblock oder einen Rechtslagetyp geben. Im Thorax-Röntgenbild können die Vergrößerung der Hilusgefäße, die Dilatation der Pulmonalarterien, Aufhellung der Lungenperipherie und evtl. Dilatation des rechten Herzens sowie weitere/sonstige Lungenerkrankungen auffallen.

Über die Lungenfunktionstestung und der Messung der arteriellen Blutgase können zugrundeliegende Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankungen identifiziert werden. Über die transthorakale Echokardiographie können die Funktion des Herzens, die pulmonal-arteriellen Drücke sowie Klappenvitien oder Veränderungen der Herzstruktur diagnostiziert werden. Deshalb zählt die Echokardiographie zu den wichtigsten nichtinvasiven Messverfahren zur Abklärung der Verdachtsdiagnose der PH [50].

Zur Diagnostik einer chronisch thromboembolischen PH (CTEPH) werden eine CT-Angiographie der Pulmonalarterien und eine Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Szintigraphie) durchgeführt. Durch die Computertomographie können interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenemphyse identifiziert werden und Hinweise auf das Vorliegen einer venookklusiven Erkrankung erhoben werden.

Im nächsten Schritt wird beurteilt, ob Linksherz- oder Lungenerkrankungen als häufigste Ursachen einer PH in Betracht kommen. Wenn ja, steht die kardiologische respektive pneumologische Abklärung im Vordergrund. Als Goldstandard in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie zählt nach wie vor die invasive Messung der hämodynamischen Parameter in der Rechts-Herzkatheter-Untersuchung [129].

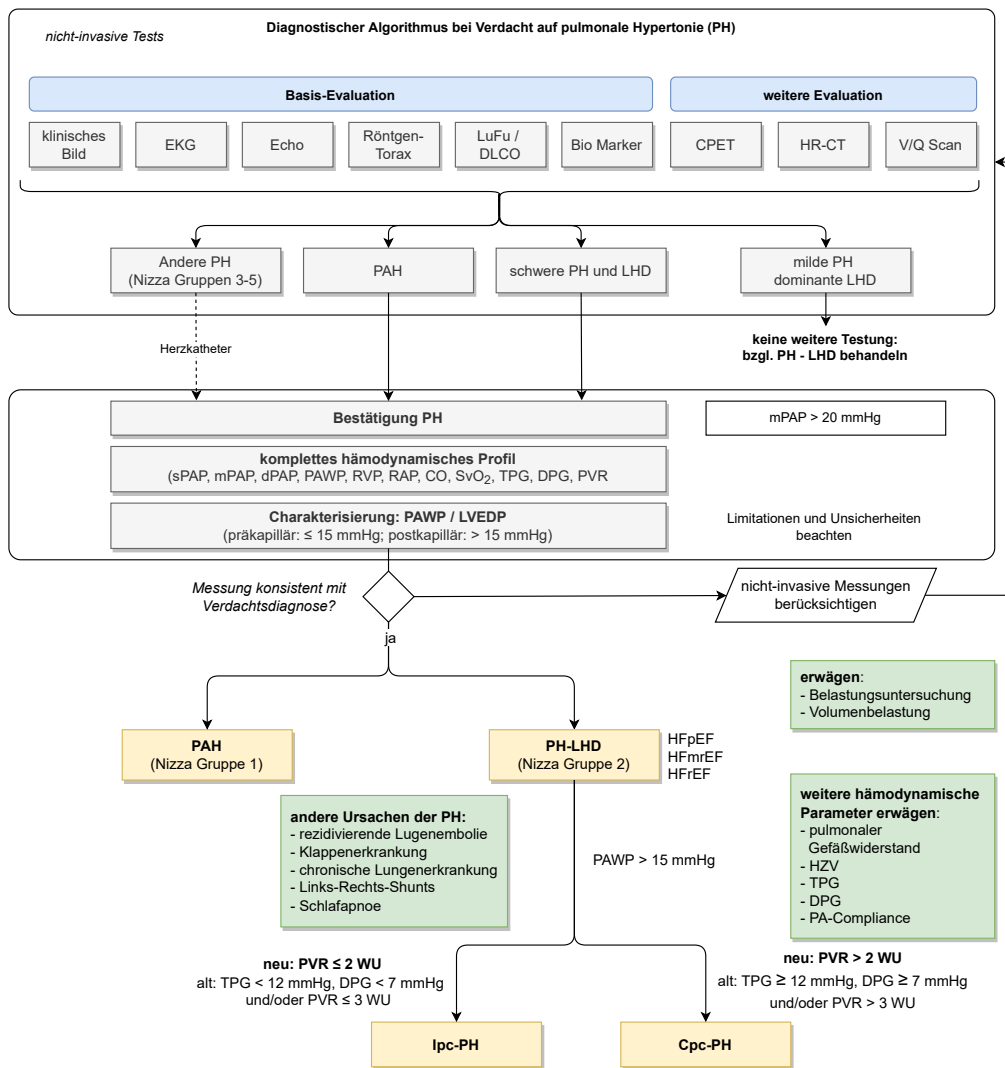


Abbildung 1.2: Algorithmus zur Unterscheidung zwischen PAH und PH mit Linksherzbelastung [129]. LuFu: Lungenfunktion, DLCO: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, CPET: cardiopulmonary exercise testing, HR-CT: hochauflösende Computertomographie, PAPs: systolischer pulmonal-arterieller Druck, PAPm: mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAPd: diastolischer pulmonal-arterieller Druck, PAWP: pulmonal-arterieller Wedge-Druck, RVP: rechtsventrikulärer Druck, RAP: rechtsatrialer Druck, SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung, TPG: transpulmonaler Gradient, HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFmrEF: Herzinsuffizienz mit milder reduzierter Ejektionsfraktion, HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter EF, DPG: diastolischer Druckgradient, PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand, HZV: Herzzeitvolumen

1.1.3.2 Rechtsherzkatheter

Um die Diagnose der PH sowie deren Ätiologie zu bestätigen und den Schweregrad der hämodynamischen Beeinträchtigung zu beurteilen, ist die Durchführung einer RHK-Untersuchung notwendig [129] [42] [63]. Zusätzlich zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter besteht die Möglichkeit der direkten Vasoreagibilitätstestung, welche vor Einleitung einer gezielten PAH Therapie invasiv erhoben werden muss [129] [42] [63] [94]. Bei der RHK-Untersuchung ist die Erhebung bestimmter hämodynamischer Parameter obligat. Erhoben werden können der pulmonal-arterielle systolische Druck, der diastolische Druck und Mitteldruck, der rechtsatriale Druck (RAP), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAWP) sowie der Druck im rechten Ventrikel (RVP) (systolisch und enddiastolisch) [109].

ERHOBENE MESSPARAMETER IM RAHMEN DER RHK-UNTERSUCHUNG

- pulmonal-arterieller systolischer Druck (sPAP)
- pulmonal-arterieller diastolischer Druck (dPAP)
- pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP)
- zentralvenöser Druck (ZVD, engl.: CVP)
- Herzzeitvolumen (HZV, engl.: CO)
- Herzfrequenz (HF, engl: HR)
- Blutdruck (sRR, dRR, mRR)
- Sauerstoffsättigung (SpO₂)
- pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP)
- gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)
- arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂)
- arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂)
- arterieller CO₂-Partialdruck (PaCO₂)
- pH-Wert

- pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)
- totaler peripherer Widerstand (TPR)

Weiterhin sollte das Herzzeitvolumen nach der Thermodilutionsmethode und/oder dem Fick'schen Prinzip bestimmt werden. Zudem sollte sowohl eine Messung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung als auch eine abschließende Stufenoxymetrie zur Überprüfung eines evtl. vorliegenden Shuntvitiums erfolgen. Eine korrekte Messung des PAWP ist notwendig, um zwischen PVH und PAH differenzieren zu können.

1.1.3.3 *Rechtsherzkatheter mit Belastungsuntersuchung*

Zur Detektion der Veränderungen der hämodynamischen Parameter bei Belastung existieren mehrere Methoden. Eine Steigerung des Herzzeitvolumens kann mittels zusätzlicher Volumengabe durch Infusionen erfolgen. Weitere Möglichkeiten sind die Volumensteigerung durch Mobilisierung der körpereigenen venösen Blutreserven (Hochlagerung der Beine) oder die physiologische kardiovaskuläre Belastung mittels Bettfahrrad oder Ergometer.

Die RHK-Untersuchung ist der Gold-Standard zur Beurteilung der kardiopulmonalen Hämodynamik während Belastung und zur Definition einer belastungsabhängigen PH [82]. Ziel der RHK-Belastungstestung sollte sein, die Diagnose der PH und deren Ätiologie, bei Patienten mit unklarer Dyspnoe und normalen hämodynamischen Ruhewerten, frühzeitig zu erkennen und sichern zu können [12]. Hierdurch kann mittels angepasster Therapien dem Krankheitsverlauf rechtzeitig entgegenge wirkt werden. Die Indikation zur invasiven Belastungstestung ist weiterhin zur Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer Störung der Lungenstrombahn sowie zur Klärung des Verdachts einer rechtsventrikulären diastolischen Dysfunktion, zu stellen [94]. Der Nachweis einer gestörten Hämodynamik unter Belastung kann Ausdruck einer pulmonalen Vaskulopathie und/oder gestörter linksventrikulären Funktion sein [81] [149]. Zusätzlich liefert die RHK-Belastungstestung relevante prognostische und funktionelle Informationen [68]. Ein erhöhtes Komplikationsrisiko im Vergleich zur RHK-Untersuchung in Ruhe und kardiopulmonalen Belastungstestung (CPET) konnte nicht festgestellt werden [82].

1.1.3.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine nichtinvasive Methode zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und zur Quantifizierung der kardio-pulmonalen Anpassung an die körperliche Belastung [32]. Eine Indikation dieser Untersuchung besteht, wenn eine Belastungsdyspnoe nicht durch Untersuchungen in Ruhe (u.a. Lungenfunktion, Echokardiographie) ausreichend geklärt werden kann [158]. Weiterhin ist die Spiroergometrie zur Differenzierung zwischen kardiovaskulärer und pulmonaler Genese bei eingeschränkter Belastbarkeit indiziert [158]. Hierdurch können die Atemmechanik sowie verschiedene Pathologien charakterisiert werden (z.B. Muskelerkrankungen, Gasaustauschstörungen, KHK, belastungsabhängige PH sowie belastungsabhängige Herzrhythmusstörungen und Kreislaufregulationen).

In der Spiroergometrie wird das Atemminutenvolumen (AMV/VE) bezogen auf die Leistung, das aufgenommene Sauerstoffvolumen (VO_2), das abgegebene Kohlenstoffdioxidvolumen (VCO_2) und die Pulsfrequenz zusammen mit EKG und Blutdruck gemessen und analysiert. Die tatsächlich gemessenen Werte sind die O_2 - und CO_2 -Konzentrationen in der Ein- und Ausatemluft des Patienten sowie die Atemfrequenz, aus denen dann die oben genannten Parameter (VE, VO_2 , VCO_2) errechnet werden können. Weitere Werte die errechnet werden, sind der alveoläre PO_2 , die Totraumventilation, die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max. oder peak VO_2), der respiratorische Quotient ($RQ = VCO_2/VO_2$), anaerobe Schwelle (AT), End-tidialer CO_2 -Partialdruck (PET CO_2) und die Atemäquivalente von O_2 und CO_2 (VE/VO_2 und VE/VCO_2). Die Atemmechanik kann mit Hilfe des Fluss-Volumen Diagramms sowohl in Ruhe als auch bei Belastung beurteilt werden. Zudem kann eine Abschätzung der dynamischen Überblähung gegeben werden [131]. Eine Differenzierung zwischen eingeschränktem Sauerstofftransport (reduzierte max. VO_2 -Aufnahme, reduzierte anaerobe Schwelle (AT), reduzierter max. O_2 -Puls, inadäquatem Anstieg der Sauerstoffaufnahme im Verhältnis zur Belastungssteigerung ($\Delta VO_2/\Delta WR$)) und gestörtem Ventilations-/Perfusionsverhältnis (reduzierte Atemeffizienz unter Belastung (Anstieg des VE/VCO_2 an der anaeroben Schwelle) sowie ein erniedrigter PET CO_2 , der bei Belastung weiter absinkt) ist möglich [32]. Eine Tendenz zwischen kardial und pulmonal bedingter Dyspnoe ist möglich (s. Tabelle 1.2). Trotz der standardisierten Untersuchung der Spiroergometrie und Evaluation der Lungenfunktionsparameter, können nur Hinweise auf die Ätiologie der zugrunde liegenden Krankheit gestellt werden, bzw. ob ein Krankheitsgeschehen überhaupt vorliegt. Ei-

ne Erhebung der hämodynamischen Druckverhältnisse und hämodynamisch relevanten Parameter der Lungenstrombahn kann nur abgeschätzt werden [148] [141]. Die Validierung der Diagnose der PH ist nur mittels invasiver Messung der hämodynamischen Parameter möglich. Die Spiroergometrie bildet ein wichtiges Instrument zur Analyse des Gasaustausches und hilft zur Differenzierung zwischen kardialer und respiratorischer Genese [92]. Die Werte sollten jedoch in Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse betrachtet werden.

Tabelle 1.2: Kriterien zur Unterscheidung zwischen kardialer und pulmonaler Dyspnoe/Limitation der Leistungsfähigkeit [131]

	Kardial	Ventilatorisch
VO ₂ MAX	reduziert	reduziert
PULMONAL		
Atemreserve	>25%(>15>L)	<20%
Belastungs-Fluss-Volumenkurve	normal	pathologisch
Alveolo-art. O ₂ -Differenz	normal	erhöht
KARDIAL		
ΔVO ₂ /ΔWR	<15	>15
HF-Reserve	<15	>15

VO₂ max: maximale Sauerstoffaufnahme, HF-Reserve: Herzfrequenz-Reserve = (210-Lebensalter-erreichte Herzfrequenz bei maximaler Belastung), ΔVO₂/ΔWR: Differenz der Sauerstoffaufnahme (ml/min) in Abhängigkeit von der Leistung (Watt).

1.2 HERZINSUFFIZIENZ

Bei der Herzinsuffizienz (HI) ist das Herz nicht mehr in der Lage den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel in Ruhe und/oder bei Belastung zu gewährleisten [157] [54]. Klinisch präsentiert sich die HI durch Symptome wie Dyspnoe, Abgeschlagenheit und Müdigkeit, verminderte Belastungstoleranz, Leistungsknick und Zeichen des erhöhten jugularen Venendrucks, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme [92] (s. Tabelle 1.4), denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt [67].

Die arterielle Hypertonie, die koronare Herzerkrankung [157], Diabetes mellitus, Schlaf-apnoe-Syndrom und das metabolische Syndrom sind Risikofaktoren für die Entstehung der Herzinsuffizienz [164], ebenso wie die Gruppe der dilatativen Kardiomyopathien (s. Aufzählung [Ursachen der Herzinsuffizienz](#)). Zur Einteilung des Schweregrads der HI existieren zwei Klassifikationen, anhand derer man die Therapien und deren Erfolge messen kann [92]. Während bei der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (s. Tabelle 1.3) die physiologische Leistungsfähigkeit und Beschwerdesymptomatik im Vordergrund steht, wird bei der Klassifikation der American Heart Association der Fokus auf die Entstehung und Progredienz der Erkrankung gelegt [164] [67].

Tabelle 1.3: Klassifikation der New York Heart Association basierend auf der Symptom-schwere und physiologischen Leistungsfähigkeit [91]

Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht keine übermäßige Atemnot, Müdigkeit oder Herzklopfen.
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerdesymptomatik in Ruhe, aber normale körperliche Aktivität führt zu übermäßiger Atemnot, Müdigkeit oder Herzklopfen.
Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerdesymptomatik in Ruhe, aber weniger als gewöhnliche Aktivität führt zu übermäßiger Atemnot, Müdigkeit oder Herzklopfen.
Klasse IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Ruhesympptome können vorhanden sein. Wenn irgendeine körperliche Aktivität unternommen wird, kommt es zur Beschwerdeexazerbation.

Neben der Klassifikation der Herzinsuffizienz nach betroffener Herzregion (z.B. Linksherzinsuffizienz/Rechtsherzinsuffizienz) und Verlauf/Zustand (z.B. akut/chro-

nisch, kompensiert/dekompensiert), kann nach der Pathophysiologie in eine systolische und/oder diastolische Dysfunktion differenziert werden.

URSACHEN DER HERZINSUFFIZIENZ [67] [121] [91]

- Koronare Herzerkrankung
- Arterielle Hypertonie
- Dilatative Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Vitien
- Perikarderkrankungen
- Entzündliche Erkrankungen/Infektionen
(z.B. Myokarditits, HIV, Lyme-Borreliose)
- Stoffwechselstörungen (endokrine Erkrankungen z.B. Hyperthyreos, Autoimmunerkrankungen, Mangelernährung)
- Toxische Wirkungen (Medikamente z.B: Chemotherapeutika, Drogen, anabole Steroide, Schwermetalle)
- Bradykarde/tachykarde Arrhythmien
- Ischämische Herzerkrankung (Myokardinfarkt)
- Schlafapnoe-Syndrom
- Andere (genetisch, infiltrativ durch Metastasen, Amyloidose, Sarkoidose, etc.)

Bei der systolischen Dysfunktion kommt es zur Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion, Leistung und Kontraktilität [165], welches zu einem Absinken der Ejektionsfraktion (EF) führt. Um das bisherige Pump- und Schlagvolumen aufrecht zu erhalten, wird ein erhöhtes enddiastolisches Füllungsvolumen benötigt, welches als Konsequenz die Dilatation des linken Ventrikels zur Folge hat [92].

Der diastolischen Dysfunktion liegen Relaxationsstörungen des linken Ventrikels zugrunde, die zu einer verzögerten und inkompletten Füllungsphase des Ventrikels

führen, sofern der linksatriale Druck konstant bleibt [165]. Hierbei kann es zu einer Verminderung des nominellen Schlagvolumens kommen [92], jedoch bleiben das enddiastolische Füllungsvolumen und die EF nahezu unbeeinflusst.

Analog zum Algorithmus der Vorgehensweise zur Diagnostik und Differenzierung der verschiedenen Ätiologien der PH (s. Abbildung 1.2) existiert ein diagnostischer Algorithmus bei V.a. auf eine HI und Unterscheidung in die Untergruppen HFpEF, HFmrEF (heart failure with mild reduced ejection fraction) und HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) [91]. Zusätzlich besteht ein Algorithmus zur Diagnose eines HFpEF mittels HFA-PEFF-Score [121].

Tabelle 1.4: Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz [92] [91]

SYMPTOME (TYPISCH)	KLINISCHE ZEICHEN (SPEZIFISCH)
Dyspnoe	erhöhter jugularer Venendruck
Orthopnoe	hepatojugularer Reflux
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	dritter Herzton (Gallop Rhythmus)
verminderte Belastungstoleranz	lateral verlagertes apikaler Impuls
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verlängerte Regenerationsphasen nach Belastung	pathologisches Herzgeräusch
periphere Ödeme	
SYMPTOME (WENIGER TYPISCH)	KLINISCHE ZEICHEN (WENIGER SPEZIFISCH)
Nächtlicher Husten	Gewichtszunahme (>2kg/Woche)
Keuchen	Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener HI)
Völlegefühl	Kachexie
Appetitlosigkeit	Herzgeräusche
Verwirrtheitszustände (insb. bei Älteren)	generalisierte periphere Ödeme (sakral, skrotal), Aszites
Depressionen	Pleuraergüsse
Schwindel	Tachykardie und Tachypnoe
Synkopen	irregulärer Puls

1.3 HERZINSUFFIZIENZ MIT DIASTOLISCHER FUNKTIONSTÖRUNG - HFPEF – HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

1.3.1 *Definition*

Zur Definition der HFpEF gehören folgende Kriterien: (1) Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz müssen präsent sein (s. Tabelle 1.4), (2) die linksventrikuläre systolische Funktion darf nicht oder nur mild eingeschränkt sein und (3) es müssen Hinweise einer diastolischen Compliance Störung vorliegen [6] [116] [146]. Die HI sollte nicht aufgrund signifikanter oder höhergradiger linksseitiger Klappenvitien bestehen [62]. Unter einer normalen systolischen linksventrikulären Funktion versteht man eine Ejektionsfraktion $\geq 50\%$. Die Ejektionsfraktion ist das entscheidende Kriterium, um zwischen erhaltender, gering reduzierter und reduzierter Auswurfleistung unterscheiden zu können und somit in HFpEF, HFmrEF und HFfrEF zu unterteilen. Eine Herzinsuffizienz, die mit einer systolischen Dysfunktion einhergeht und eine EF von $\leq 40\%$ aufweist, wird als HFfrEF bezeichnet (ehemals SHF [Systolic heart failure – systolische Herzinsuffizienz]) [19], eine EF zwischen 41-49% wird als HFmrEF definiert.

1.3.2 *Epidemiologie: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität*

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion macht ca. 50% aller Herzinsuffizienzfälle aus und ist verbunden mit einer hohen Morbidität und Mortalität [107]. Belastungsintoleranz ist das initiale Hauptmerkmal [55]. Die Prävalenz der HFpEF wird auf insgesamt 1,1% – 5,5% der allgemeinen Population geschätzt, abhängig vom Alter und Geschlecht [113]. Die Prävalenz der HFpEF bei Patienten mit Herzinsuffizienz schwankt zwischen 40% und 71% [113] [65]. Die gemittelte Prävalenz der Altersklasse < 65 Jahre liegt in derselben Studie bei 40% und > 65 Lebensjahre bei 49%. In weiteren Studien beläuft sich die Prävalenz der HFpEF, bezogen auf Patienten mit Herzinsuffizienz, auf 44% mit isolierter diastolischer Compliancestörung [22] und auf 31% mit einer Ejektionsfraktion > 50% [9]. Es zeigt sich, dass die HFpEF mit dem Lebensalter vergesellschaftet ist und bei Personen älter als 55 Lebensjahre linear zunimmt. So sind bei Frauen, die älter als 65 Lebensjahre sind, 85% der neu aufgetretenen Herzinsuffizienzfälle – HFpEF [75].

Auch in den Hospitalisierungsraten steigt der Anteil an HFpEF-Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren von 33% in 2005 auf 39% im Jahre 2010 an, während im selben Intervall die Hospitalisierungsrate der HFrEF-Patienten von 52% auf 47% sinkt [140]. Somit sind mehr als 1/3 der Hospitalisierungen der HFpEF geschuldet, mit steigender Tendenz in der Studienpopulation [140].

Die Mortalitätsraten bei HFpEF-Patienten sind mit einer 1-Jahres-Mortalität von 29% zu 30% und einer 5-Jahres-Mortalität von 65% zu 69% im Vergleich mit HFrEF-Patienten geringfügig besser zu Gunsten der HFpEF-Patienten [112]. Die Todesfälle, verursacht aufgrund von HFpEF und HFrEF, während eines Krankenhausaufenthalts (In-Hospital-Mortalität) sind bei HFpEF-Patienten mit 2,9% im Vergleich zu HFrEF-Patienten mit 3,9% ebenfalls niedriger [36]. Die In-Hospital-Mortalität in der Studie von Steinberg et al., liegt zwischen den beiden Gruppen mit 2,5% und 2,7% noch näher beieinander und sinkt sogar im Verlauf der Studie bei der HFpEF Population von 3,32% auf 2,35% ab [140]. Hingegen ist keine Differenz der 6-Monats-Mortalität zwischen HFpEF- und HFrEF-Populationen festzustellen, die in der Studie von Weston et al. bei 16% für beide Populationen liegt [22]. Ein geringfügiger Unterschied ist in der 30-Tages-Mortalität festzustellen, die in der HFpEF-Kohorte bei 5% und in der HFrEF-Kohorte bei 7% liegt [9]. Die Prävalenz der HFpEF wird vermutlich in den nächsten Jahrzehnten noch drastisch ansteigen [107]. Gründe für die steigende Prävalenz der HFpEF sind eine gestiegene Lebenserwartung, vermehrte kardiale und nicht kardiale Komorbiditäten und ein gesteigertes klinisches Bewusstsein für die Erkrankung der HFpEF selbst [107]. Der Anteil an HFpEF-Patienten, der an nicht kardialen Erkrankungen verstirbt, ist verglichen mit HFrEF-Populationen (~30% zu ~15%) [25] [167] zweifach so hoch.

1.3.3 Pathophysiologie

Die Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion (HFpEF) stellt einen heterogenen Syndromkomplex dar mit unterschiedlichen Phänotypen und zugrundeliegenden Pathomechanismen [56] [29] [133]. HFpEF ist aufgrund unterschiedlicher bestehender Klassifikationen einzelner Expertengruppen und Gesellschaften [92] [116] [106] und unterschiedlichen Einschlusskriterien in den klinischen Untersuchungen ein schwierig zu definierendes Krankheitsbild. Vor allem bei ambulanten Patienten mit Belastungsdyspnoe und ohne offensichtliche Zeichen einer kardialen Dekom-

pensation oder hoher Volumenbelastung/Überwässerung kann es zur Fehldiagnostik kommen [19].

Die diastolische linksventrikuläre (LV) Dysfunktion, welche mit einer langsamen LV-Relaxation und erhöhter LV-Versteifung zur Erhöhung des end-diastolischen Füllungsdrucks führt und somit die kardiale Leistung in Ruhe und unter Belastung beeinträchtigt [166] [160], ist eine Möglichkeit zur Entstehung einer HFpEF. Weiterhin führt die LV-Versteifung zur Reduktion des SV bei Belastung von HFpEF-Patienten [160].

Dies ist jedoch nicht der einzige Pathomechanismus, welcher der Entstehung einer HFpEF zugrunde liegt. Weitere Pathophysiologien wie eine beeinträchtigte ventrikuläre-vaskuläre Kopplung, abnormale belastungsabhängige Vasodilatation, chronotrope Inkompetenz, das Bestehen einer manifesten PH [19] oder strukturelle Veränderungen wie Hypertrophie der Kardiomyozyten, verschiedene Stadien myokardialer interstitieller Fibrose und Kollagenbildung sowie kapilläre Rarefizierung, können zum Krankheitsbild der HFpEF führen [11] [154] [155] [72] [161] [97].

Eine Fibrose führt zur myokardialen Versteifung und beeinträchtigt Sog und Füllung des Ventrikels. Das Ausbleiben des frühen diastolischen Sogs kann zu einer verminderten Belastungskapazität bei HFpEF führen [143]. Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz klagen meist über Symptome bei Belastung, sodass geringfügige Beeinträchtigungen der Kontraktilität erst bei körperlicher Anstrengung problematisch werden. Hier zeigt sich bei HFpEF-Patienten eine Reduktion der max. O₂-Aufnahme, der chronotropen Kompetenz, des relativen Anstiegs des Schlagvolumens und HZV [119] [15]. Um zwischen systolischer Dysfunktion sowie diastolischer Dysfunktion bei HFpEF besser unterscheiden zu können und ein Durchmischen dieser Krankheitsbilder zu verhindern, sollte ein Grenzwert der EF größer als 50% gewählt werden [133].

Die eingeschränkte ventrikuläre-arterielle Kopplung und vaskuläre Dysfunktion sowie bestehenden Komorbiditäten, wie der arteriellen Hypertonie und Diabetes mellitus steigt mit zunehmendem Alter an und kann ebenfalls bei Patienten mit HFpEF festgestellt werden [112].

Akute Erhöhung der Nachlast im Umfeld der ventrikulären-arteriellen Versteifung führt zum Anstieg des Blutdrucks, wodurch es rückwirkend zu einer weiteren Beeinträchtigung der diastolischen Relaxation kommt. Hieraus kann ein deutlich erhöhter Anstieg der ventrikulären Füllungsdrücke unter Belastung entstehen. Wei-

terhin führt die abnormale ventrikuläre-arterielle Kopplung während Belastung bei HFpEF-Patienten zu einem reduzierten Anstieg der Kontraktilität und beeinträchtigten Reduktion der Nachlast [18], welches jeweils zu einer Belastungsintoleranz führt [119].

Die Veränderungen der arteriellen Elastance (E_a) unter Belastungstestung resultieren aus einem komplexen Zusammenspiel zwischen Veränderungen des RR, PVR, arterieller Versteifung und der HF [26]. HFpEF-Patienten haben, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, eine bis zu 18-20% erhöhte arterielle Elastance (E_a) in Ruhe. Die E_a ist direkt verbunden mit dem mittleren systemischen vaskulären Widerstand (mSVR) und HF sowie invers zur totalen arteriellen Compliance (TAC) [13].

Die vaskuläre Dysfunktion ist nicht nur auf die systemische Blutzirkulation begrenzt, sondern führt bei HFpEF-Patienten häufig zur PH [84]. Unter älteren Patienten mit normaler EF und hohen pulmonal-arteriellen Drücken ist die HFpEF einer der häufigsten Ätiologien [136]. Pulmonal-arterielle Drücke steigen mit zunehmendem Lebensalter an und korrelieren mit systemischer vaskulärer Versteifung, welches beides häufige Risikofaktoren für das Krankheitsbild der HFpEF sind [83]. In frühen Stadien der HFpEF ist die pulmonale Vasodilatation unter Belastung noch erhalten, und die belastungsindizierte PH ist hauptsächlich passiv und sekundär durch erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke aufgrund der Rückwärtsstauung verursacht [152] [12].

Die chronotrope Inkompetenz wird definiert als das Unvermögen des Herzens die HF an die Belastung oder physiologische Beanspruchung anzupassen und tritt häufig bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen auf. Sie führt zu einer Belastungsintoleranz, welche die Lebensqualität einschränkt und unabhängiger Prädiktor für adverse kardiovaskuläre Ereignisse und der Gesamtsterblichkeit ist [20]. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz (HI) geht dies mit einer reduzierten funktionellen Belastung und schlechterem Outcome einher [168]. Patienten mit einer HI klagen initial meist über Symptome bei Belastung. In den folgenden Studien konnte die Bedeutung der Abnormitäten in der kardiovaskulären Reservefunktion während der Belastungstestung bei HFpEF aufgezeigt werden [143] [119] [18] [16] [70].

Während es bei der Belastungstestung in einer gesunden Population durch eine Zunahme des venösen Rückflusses zum Herzen, der Kontraktilität, der Herzfrequenz

(HF) und der peripheren Vasodilatation zum Anstieg des HZV kommt, können Beeinträchtigungen in jeder dieser Komponenten bei HFpEF-Patienten identifiziert werden und zu der Pathophysiologie und Belastungsbeeinträchtigung beitragen. Die chronotrope Reserve (Δ HF) bei HFpEF-Patienten ist, verglichen mit Älteren, Altersgleichen und unabhängig vom Gebrauch frequenzkontrollierender Medikamente, erniedrigt [119] [18] [16] [120]. HFpEF-Patienten zeigen abgeschwächte belastungsabhängige Verringerungen des PVR und der arteriellen Elastance, verbunden mit Abnormitäten der Endothelfunktion und der dynamischen ventrikulären-arteriellen Kopplung.

1.4 PULMONALE HYPERTONIE AUFGRUND LINKSHERZINSUFFIZIENZ MIT DIASTOLISCHER FUNKTIONSTÖRUNG – PH-HFPEF

1.4.1 *Definition*

Die PH ist eine häufige Komplikation der Linksherzerkrankungen und führt zur gravierenden Prognoseverschlechterung. Definiert wird sie nach den Kriterien der PVH (s. Tabelle 1.1) und dem Vorhandensein einer diastolischen Herzinsuffizienz (s. Kapitel 1.3.1). So gilt eine mPAP > 20 mmHg und ein PAWP > 15 mmHg in Ruhe, Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz, eine LVEF \geq 50% und das nicht Vorhandensein signifikanter linksseitiger Klappenerkrankungen als Kriterien der PH-HFpEF [146].

1.4.2 *Epidemiologie: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität*

Etwa 36–80% der HFpEF-Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens eine PH [84] [134] und 65–80% aller PH-Patienten liegt als Ätiologie eine Herzinsuffizienz zugrunde [130].

Die Prävalenz der PH bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz steigt mit dem Voranschreiten der funktionellen Beeinträchtigung. Bis zu 60% der Patienten mit schwerer systolischer Dysfunktion, und bis zu 70% mit diastolischer Dysfunktion, können eine PH entwickeln [42]. Erhöhte systolisch pulmonal-arterielle Drücke gehen mit einer erhöhten Mortalität bei HFpEF-Patienten einher [84].

Die tatsächliche Prävalenz der PH-HFpEF kann nicht genau abgeschätzt werden [152]. Dies kommt sowohl durch die unterschiedlichen Studiendesigns und Cut-Off-Werte der Echokardiographieuntersuchung [84] [83], als auch durch die zu große Abweichung der einzelnen Studienpopulationen in Bezug auf die Symptome, Alter, EF und nicht immer validierten Messungen durch die RHK/LHK-Untersuchung [147] zu Stande.

1.4.3 Unterscheidung zwischen PAH und PH-HFpEF

Neben der hämodynamischen Einteilung der Dana Point Klassifikation, in der PAH Patienten mit einem mPAP > 20 mmHg, PVR > 2 WU und einen PAWP \leq 15 mmHg definiert werden, sind Patienten mit PH-HFpEF im Vergleich zu Patienten mit einer PAH älter, adipöser und weisen vermehrt Erkrankungen und Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und die koronare Herzkrankheit auf [147] [110]. Im Vergleich zu HFpEF-Patienten ohne PH sind Patienten mit zusätzlich bestehender PH älter [84] und vermehrt weiblich [147].

1.4.4 Therapie

Die Therapie bei PH-HFpEF-Patienten konzentriert sich bisher auf die Behandlung der Herzinsuffizienz (z.B. ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten, Betablocker, Aldosteron-Antagonisten, Ivabradin, Diuretika, Nitrate, Hydralazin) [128] [92], um so den enddiastolischen linksventrikulären Druck zu senken und dadurch eine konsekutive Reduzierung des pulmonalvenösen Drucks zu erreichen [52]. Bei Patienten mit HFpEF ist eine Therapie der Risikofaktoren indiziert (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas) [92]. So weist der SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin ein verbessertes Outcome auf bei Patienten mit einer LV-EF von 40-60% sowie Reduktion der Inhospitalisierungsrate [5]. Bei isolierter postkapillärer PH ist eine Therapie mittels PAH-Medikamenten nicht empfohlen [152] [42] [127]. Jedoch wird mit Hilfe bewährter Therapien der pulmonalen Hypertonie versucht die Morbidität und Lebensqualität der Patienten mit PH-HFpEF zu verbessern, und somit einen Gewinn in der Lebenserwartung, Belastungskapazität und Hospitalisierungsfrequenz zu verzeichnen. Hierbei gibt es erste Studien die erfolgsversprechende Ergebnisse liefern, wie z.B. von Guazzi et al. [53], in der ein PDE-5-Hemmer (Sildenafil) in einer Grup-

pe an PH-HFpEF-Patienten getestet wurde und zu einer signifikanten Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion führte. Der rechtsatriale Druck sank, TAPSE und die rechtsventrikuläre Ejektionsrate stiegen an und der mPAP und PVR sanken beide, im Vergleich zur Placebogruppe, signifikant ab [53]. Dies gilt jedoch nur für Patienten mit Cpc-PH. In Studien von Califf et al. [23], in der die Patienten mit Epoprostenol (Prostazyklin-Analoga) behandelt wurden, und einer weiteren Studie von Packer et al. [114], in der die Behandlung mit Bosentan erfolgte (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [ERA]), waren die Ergebnisse ernüchternd und hatten keinen bis negativen Effekt auf das Überleben. Auch für die PDE-5-Inhibitoren gibt es ernüchternde Studien. Z.B. die Studie RELAX [124] und von Hoendermis et al. [61], die keine Verbesserung im Überleben und der Lebensqualität an den jeweiligen Patientenkohorten aufzeigen konnten (vor allem Ipc-PH Patienten). Bereits auf dem World Symposium PH 2013 [152] und 2018 [137] wurden Vorschläge zur spezifischeren Unterteilung der zu untersuchenden Gruppen in HFpEF und HFrEF Gruppen sowie isolierter postkapillärer PH und kombinierter post- und präkapillärer PH unterbreitet. Bisher wurden die unterschiedlichsten Studien mit den unterschiedlichsten Auswahlkriterien für die Patientenpopulation und End-Punkt-Zielen miteinander verglichen, welches die Findung eines gemeinsamen Nenners erschwert und einen Vergleich der Therapien nicht zulässt.

Anstatt einer „one fits all“ Strategie sollte auf eine den einzelnen Phänotypen und vorliegenden pathophysiologischen Veränderung individualisiert angepasste Therapie und Strategie umgeschenkt werden [56].

1.5 ZIEL DER STUDIE

Das Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist, prädiktive Parameter bezüglich des Überlebens bei Patienten mit HFpEF und hämodynamischen Störungen der Lungenstrombahn benennen zu können sowie den Mehrwert der invasiven Belastungstestung zu untersuchen.

- Welche hämodynamischen Werte gelten als prädiktive Parameter des Überlebens bei HFpEF-Patienten?
- Welchen Mehrwert hat die Belastungstestung während der RHK-Untersuchung?
- Was ist die bisherige Definition der belastungsabhängigen PH und HFpEF? Welche Werte werden in dieser definierten Studienkohorte erreicht, welche sind signifikant bezüglich des Überlebens und welche unterscheiden sich im Vergleich zu anderen Studien?
- Ist eine korrekte Unterscheidung nach der Dana Point Klassifikation zwischen PH und PVH möglich?
- Welche Rolle spielen weitere Parameter wie der TPR, PVR, TPG, DPG und die dazugehörigen Slopes?

METHODIK

2.1 STUDIENDESIGN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, die in der Spezialambulanz für PH der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, durchgeführt wurde. Ziel der Arbeit ist es prädiktive Parameter des Überlebens bei Patienten mit HFpEF und hämodynamischen Störungen der Lungenstrombahn zu erheben und den Nutzen der Belastungstestung während der RHK-Untersuchung zu untersuchen.

2.2 GRUNDLAGEN DES STUDIENDESIGNS

Im Zeitraum von März 2003 bis Dezember 2012 wurden alle durchgeführten RHK-Untersuchungen am Universitätsklinikum Gießen in der Spezialambulanz für PH der Medizinischen Klinik II auf Belastungstestungen während der RKH-Untersuchung in der Datenbank Microsoft Access untersucht. Es konnten 335 RHK-Untersuchungen mit Belastungstestungen herausgefiltert werden. Die Belastungstestung bestand entweder aus einer Volumenbelastung (in Form von Hochlagerung der Beine) und/oder aus einer physiologischen Belastungstestung mittels Bettfahrrad. Aus den 335 herausgesuchten Fallakten konnten folgende Daten erhoben werden:

- Diagnose, entnommen aus dem Arztbrief
- Lungenfunktionsanalyse mit Bodyplethysmographie-Untersuchung
- Hämodynamische Parameter, gemessen während der RHK-Untersuchung in Ruhe und unter Belastung
- Begleiterkrankungen, entnommen aus dem Arztbrief
- NYHA-Klassifikation
- 6-Minuten-Gehtest-Strecke und Sauerstoffsättigung

- Kardioechographie-Untersuchung: Vorliegen einer diastolischen Compliancestörung, Bestimmung der Ejektionsfraktion und Schweregrad der Herzvitien
- Eingeleitete Therapie bzw. bestehende Therapie der Herzinsuffizienz oder PH
- Laborparameter (z.B. BNP, TSH, etc.)

Die Mortalität wurde anhand der Dokumentation im „KAOS System“ festgestellt. Wenn keine Sterbeurkunde im System vorhanden war und der letzte Kontakt/Aufenthalt in der Klinik erst 3 Monate zurück lag, wurden die Patienten als weiterhin „lebendig“ gewertet. Bei unklarer Information über den Status wurde Kontakt mit den Hausarztpraxen aufgenommen oder es erfolgte ein persönlicher Anruf bei den Patienten, um den Status zu klären. Die Todesursache blieb hierbei unbeachtet, da sie in den meisten Fällen retrospektiv nicht geklärt werden konnte. Konnte kein Sterbedatum herausgefunden werden, so wurde das Datum des letzten Kontakts als Endpunkt vermerkt. Alle übernommenen Daten wurden auf Plausibilität geprüft. Eine Zustimmung der lokalen Ethik-Kommission wurde nach ausführlicher Vorstellung des Studienvorhabens in schriftlicher Form eingeholt (Aktenzeichen 266/11).

2.3 DEFINITION DER HFPEF-KOHORTE

Aus dem Patientenkollektiv mit 335 Patienten wurde nach folgenden Kriterien die HFpEF-Kohorte definiert:

- Vorhandensein einer diastolischen Compliancestörung
- Ausschluss höhergradiger Vitien Stufe 3 und 4 von Pulmonal-, Mitral-, Trikuspidal- und Aortenklappe
- Cardiac Index (CI) $\geq 2,5$
- Ejektionsfraktion ≥ 55 %.

Hierbei entstand ein Patientenkollektiv von insgesamt $n=107$, welche nach o.g. Definition eine HFpEF hatten und eine physiologische Belastungstestung mittels Bettfahrrad durchlaufen haben. Diese generierte HFpEF-Kohorte wurde nach der zu diesem Zeitraum gültigen Definition der pulmonalen Hypertonie in Ruhe überprüft und neu unterteilt. Es entstanden zwei Untergruppen: HFpEF-Patienten ohne PH

(n=81) und HFpEF-Patienten mit einer PH (n=26). Ein signifikanter Unterschied im Überleben konnte zwischen den beiden Untergruppen nicht festgestellt werden, weshalb die Gruppen im Folgenden zusammen als Patientenkohorte (n=107) betrachtet werden.

2.4 ZIELPARAMETER, EINFLUSSGRÖSSEN SOWIE DEREN DEFINITIONEN

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sind eine Auswahl von invasiv gemessenen und berechneten hämodynamischen Parameter der RHK-Untersuchung in Ruhe und bei Belastung sowie deren Differenzwerte (Δ Werte) und Slope-Werte aufgelistet. Eine ausführlichere Übersicht befindet sich in den Tabellen im Anhang (s. Tabelle [A.1](#) und [A.2](#)). Die Differenz- und Slope-Werte sind wie folgt definiert:

- z.B. Δ mPAP = mPAP Belastung – mPAP Ruhe
- z.B. Slope mPAP/HZV = Δ mPAP/ Δ HZV

2.5 DATENERHEBUNG UND MESSMETHODEN - RECHTSHERZKATHETERUNTERSUCHUNG

Alle 335 Patienten haben eine RHK-Untersuchung mit Belastungstestung durchlaufen, nachdem sie zuvor ihre schriftliche Einwilligung zur Untersuchung gegeben haben und über den Ablauf, Ziel, Notwendigkeit und mögliche Risiken der RHK-Untersuchung aufgeklärt wurden. Während der gesamten Untersuchung werden die Vitalparameter durch EKG-, Blutdruck- und Sauerstoffsättigungsmessung am Monitor überwacht. Anschließend erfolgt unter sterilen Bedingungen die Punktion, bevorzugt der Vena jugularis interna dextra in Lokalanästhesie, falls erforderlich unter sonographischer Darstellung. Anschließend wird eine Schleuse mittels Seldinger-Technik in eine großlumige und herznahe Vene (z.B. wie zuvor o.g. Vena jugularis interna) gelegt und so ein Zugang zum venösen System geschaffen. Danach wird ein mehrlumiger Katheter (meist 7F Swan-Ganz TD Katheter) durch die Schleuse eingeführt und durch die obere Hohlvene in Richtung des rechten Vorhofs vorgeschoben. Dabei wird der Ballon an der Katheterspitze aufgeblasen und durch den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterien eingeschwenkt. Durch die Druckmessung, die an der Katheterspitze erfolgt, kann man über den typischen Druckkur-

venverlauf am Monitor die Lokalisation des Katheters mitverfolgen. Der Ballon an der Katheterspitze ermöglicht zum einen das einfachere, korrekte Positionieren und Einschweben des Katheters in die Pulmonalarterien, zum anderen die Messung des pulmonal-arteriellen Verschlussdrucks (PAWP). Hierbei wird der Katheter soweit vorgeschoben, bis der Ballon den Blutfluss einer kleineren Pulmonalarterie der Lungenstrombahn blockiert und distal davon den Druck misst, der nach dem Prinzip der stehenden Blutsäule dem linksatrialen Druck entsprechen soll [103]. Durch den PAWP ist eine Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH möglich. Das Herzzeitvolumen wird durch die Thermodilution bestimmt.

Hierbei wird die Temperaturveränderung des Blutes registriert und gemessen. Eine bestimmte Menge an gekühlter Flüssigkeit (10ml Kochsalzlösung) wird injiziert und die Temperatur mittels eines unmittelbar vor dem Katheter lokalisierten Sensors gemessen. Ein zweiter Sensor an der Spitze des Katheters registriert den Temperaturverlauf des Blutes. Dadurch kann das Herzzeitvolumen errechnet werden. Nach etwa 15-minütiger Ruhepause erfolgt die Messung der hämodynamischen Basiswerte, die Durchführung der pulmonal-arteriellen und kapillären Blutgasuntersuchungen und die Entnahme von Blutproben zur weiteren Aufbereitung und Konservierung für spätere Untersuchungszwecke.

Bei jedem Patienten werden zwei Basismessungen in Ruhe durchgeführt, eine evtl. Vasoreagibilitätstestung und bei der ausgewählten Kohorte eine Belastungsuntersuchung. Dabei werden bereits o.g. Parameter bestimmt. Bei Hinweisen auf eine IPAH, HPAH oder DPAH können, mit Hilfe der Stickstoff-monoxid-Testung in einer Dosierung von üblicherweise 10-20 ppm, die sogenannten „Responder“ herausgefiltert werden, welche im weiteren Verlauf mit Calciumantagonisten therapiert werden [125]. Als „Responder“-Kriterien wurde von der ESC-Taskforce eine akute Abnahme des mPAP ≥ 10 mmHg mit Erreichen eines mPAP ≤ 40 mmHg sowie Steigerung oder Normalisierung des HZV definiert [138] [7]. Im Anschluss an diese Testreihe erfolgt nach entsprechender Ruhephase die weitere Gabe von vasodilatatorisch wirkenden Medikamenten wie z.B. inhalativem Iloprost (Ventavis®). Bei unklarer Ätiologie oder grenzwertiger PH kann als nächstes die Belastungstestung erfolgen.

Die Belastungsuntersuchung wird mit dem Bettfahrrad „MOTOmed letto 2“ von der Firma RECK-Technik GmbH & Co. KG am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. Hierbei wird das Bettfahrrad fest mit dem Patientenbett verbunden und an-

schließend die Beine und Füße des Patienten an dem Gerät fixiert. MOTomed letto2 kann durch verschiedene Stellschrauben der Position und Größe des Patienten angepasst werden, sodass eine bequeme Durchführung der Belastungsuntersuchung im Liegen möglich ist.

Zu Beginn der Belastungsphase wird der Patient mit Motorunterstützung 2 Minuten lang passiv durchbewegt. Sobald der Patient aus eigener Muskelkraft zu treten anfängt, wird die Motorunterstützung beendet. Alle 2 Minuten wird die Belastungsintensität um 2 Stufen erhöht, bis die Patienten ihre Belastungsgrenze erreichen und die Belastungsuntersuchung beendet werden muss. MOTomed letto2 hat 20 Bremsbelastungsstufen (Gänge). Mit Beendigung der Belastungsphase und Beginn der Entspannungsphase wird die Motorunterstützung wieder aktiviert, sodass der Patient ohne weitere körperliche Beanspruchung erneut passiv durchbewegt wird. Während der gesamten Untersuchungsdauer werden zwischendurch das HZV, der Blutdruck und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung gemessen. Kurz vor Abbruch der Belastungstestung, bei max. Belastung, werden der mPAP, PAWP und ZVD gemessen sowie die arteriellen Blutgaswerte bestimmt.

2.6 STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Computersoftware IBM SPSS Version 22.0./28.0. Anhand der graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden die Werte auf ihre Verteilung überprüft und Tabellen mit Microsoft Word und Excel 2010 und 365 erstellt. Die Darstellung von Messwerten der deskriptiven Statistik erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung bei normalverteilten und Median \pm Interquartilintervall bei nicht normalverteilten Werten.

Alle erhobenen und berechneten Daten der RHK-Untersuchungen wurden auf ihre prognostische Funktion bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit in der univariaten Cox-Regressionsanalyse berechnet und das Vorliegen einer prädiktiven Aussagekraft der untersuchten Parameter, in dieser Arbeit sind das alle hämodynamisch gemessenen Werte in Ruhe, Belastung, deren Differenzwerte und Slopes, auf die Überlebenszeit, überprüft. Es sind jeweils Hazard Ratio und die Signifikanz aufgeführt.

Dies erfolgte kontinuierlich, in Quartilen und dichtomisiert. Receiver Operating Characteristic (ROC) wurde genutzt, um den besten Trennwert zu erhalten. Zur Bil-

derung der Quartile wurden die Perzentilengrenzen genutzt. Zusätzlich erfolgte die multivariate Cox-Regressionsanalyse. Ein Signifikanzniveau von p-Wert $< 0,05$ wurde in der univariaten Cox-Regressionsanalyse angenommen. Für die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,154$ festgelegt.

Zur Abschätzung der prognostischen Wertigkeit und Diskriminierungsfähigkeit der einzelnen Parameter bezüglich der Überlebensprognose wurde die Receiver Operating Methode (ROC) und die Area under the Curve (AUC) sowie deren 95% Konfidenzintervall (CI) bestimmt. Je höher die AUC, desto besser ist die Diskriminierungsfähigkeit. Hierzu wurde eine $AUC \geq 0,726$ festgelegt.

Mit der Kaplan-Meier-Analyse (Log-Rank-Test) wurden Überlebensfunktionen/-kurven erstellt und die Überlebenswahrscheinlichkeit bzgl. der erhobenen Parameter errechnet. Die Kaplan-Meier-Analyse erfolgte ebenfalls in Quartilen und dichotomisiert. Die Einteilung erfolgte wie bei der Cox-Regressionsanalyse anhand der Perzentilengrenzen und des Medians. Die Formatierung wurde in Latex Overleaf überarbeitet. Für die quantitative Überprüfung des Zusammenhangs zweier Größen wurde, bei bestehender Normalverteilung, der Korrelationskoeffizient nach Pearson, für nicht-normalverteilte Parameter, der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Werte nahe 1 sprechen für einen gleichsinnigen, Werte nahe -1 für einen gegensinnigen Zusammenhang.

ERGEBNISTEIL

3.1 DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER HFPEF-KOHORTE

Das Patientenkollektiv besteht aus n=107 Personen von insgesamt n=335, die der HFpEF-Definition entsprechen (Symptome der HI, $CI \geq 2,5$, diastolische Compliancestörung, $EF > 55\%$, keine höhergradigen Klappenvitien Grad 3-4). Die Patienten sind im Durchschnitt 74 ± 10 Jahre alt, n=71 sind weiblich (66,4%) und n=36 männlich (33,6%). Das Durchschnittskörpergewicht beträgt $77,2 \pm 18,3$ kg, bei einer Körperlänge von 167 ± 9 cm und einem BMI von $27,69 \pm 6,21$ kg/m².

Tabelle 3.1: Patientencharakteristik aufgeteilt in verschiedene Subgruppen

	HFPEF			
	n=107	ohne PH n=81	mit PH n=26	verstorben n=22
ALTER [JAHREN]	73,6 (9,8)	72,9 (10,7)	75,6 (5,7)	74 (10)
GRÖSSE [CM]	166,9 (9,5)	168,1 (9,4)	163,2 (8,8)	170 (9,4)
GEWICHT [KG]	77,23 (18,27)	78 (18,75)	74,7 (16,8)	73,6 (17,2)
BSA/KOF [M ²]	1,85 (0,22)	1,87 (0,23)	1,80 (0,20)	1,84 (0,23)
BMI [KG/M ²]	27,69 (6,21)	27,54 (6,06)	28,14 (6,76)	25,34 (4,86)
GESCHLECHT	71 W 36 M	49 W 32 M	22 W 4 M	10 W 12 M

Abgebildet sind die Patientencharakteristiken für die gesamte HFpEF-Kohorte n=107 sowie die Unterteilung der Kohorte in HFpEF ohne PH n=81, HFpEF mit PH n=26 und die Subgruppe der Verstorbenen n=22. Die Werte sind in Mittelwert und \pm Standardabweichung in () angegeben. Die PH Definition erfolgte anhand des mPAP in Ruhe ≥ 25 mmHg.

Die Mehrheit der Patienten, n=91 Personen (88,3%) weist eine arterielle Hypertonie auf, während n=12 Patienten (11,7%) keine arterielle Hypertonie aufweisen. N=77 Patienten (73,3%) haben kein Vorhofflimmern (VHF), n=9 (8,6%) haben paroxysmales VHF, n=4 (3,8%) persistierendes VHF und n=15 (14,3%) permanentes VHF. Bei n=73 Patienten (70,1%) besteht kein Verdacht bzw. konnte eine koronare Gefäßerkrankung ausgeschlossen werden. Die anderen 29,9% verteilen sich auf die Diagnosen der 1-, 2- und 3- Gefäßerkrankung, Koronarsklerose, Verdacht auf KHK und

bestätigte KHK (siehe Kreisdiagramm 3.2).

Verteilung von Vorhofflimmern (VHF) auf das Patientenkollektiv

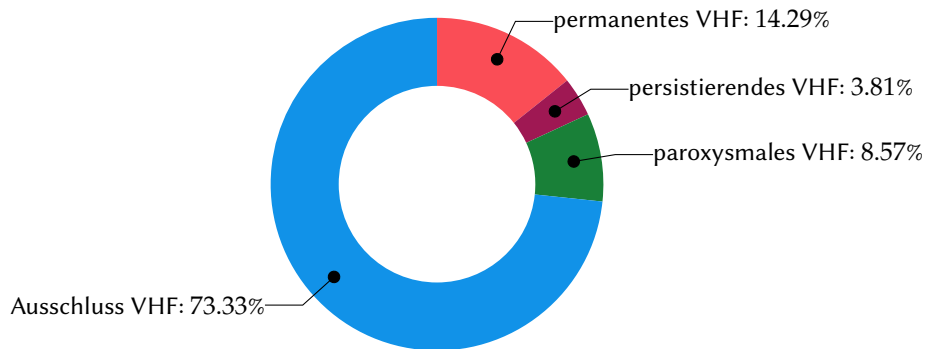


Abbildung 3.1: Kreisdiagramm Vorhofflimmern bei der Patientenkohorte $n=107$ ($n=105$ gültig). Bei 73,3% der Patienten konnte VHF ausgeschlossen werden. Die unterschiedlichen Arten des VHF verteilen sich wie im Kreisdiagramm in Prozent angegeben auf die Patientenkohorte.

Verteilung der koronaren Herzkrankheit (KHK) auf das Patientenkollektiv

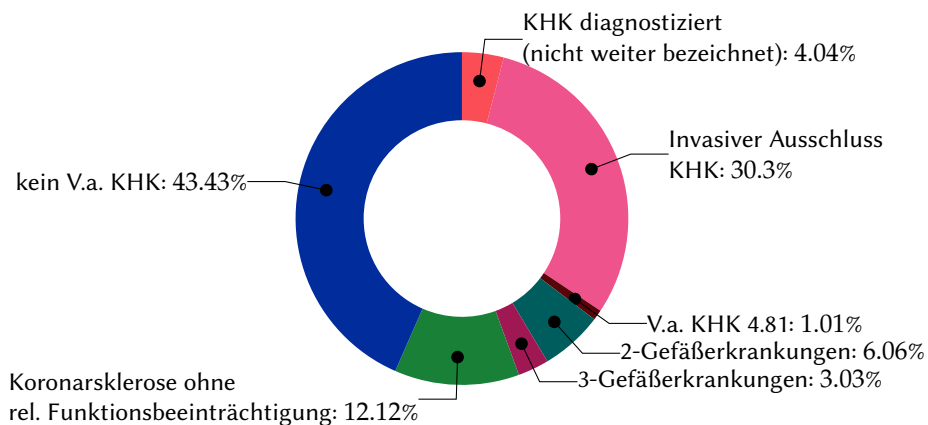


Abbildung 3.2: Verteilung der KHK im Patientenkollektiv angegeben im Kreisdiagramm mit den jeweiligen Prozentzahlen von $n=107$ ($n=104$ gültig). Bei insgesamt 73,7% (dunkel Blau und Rosa) besteht kein V.a. auf eine KHK oder es konnte eine KHK invasiv ausgeschlossen werden.

Die Lungenfunktionsparameter des Patientenkollektivs sind in Tabelle 3.2 aufgelistet. Die mittlere Sechs-Minuten-Gehstrecke (SMG) beträgt 316 ± 106 Meter und die SMGT-Sauerstoffsättigung $89 \pm 8\%$ (Median: 91 [IQR 9,5]).

Tabelle 3.2: Lungenfunktionsparameter und O₂-Aufnahme des HFpEF-Kollektivs n=107

	FEV ₁ ABS. (L/S)	FEV ₁ SOLL. (%)	TLC ABS. [L] (1,492)	VC ABS. [L] (0,939)	O ₂ -Aufnahme [L/min]		
					RUHE (0,226)	BELASTUNG (0,586)	Δ (0,417)
Mittelwert± SD	1,647 (0,718)	68,73 (25,64)	5,090 (1,492)	2,334 (0,939)	0,259 (0,226)	0,600 (0,586)	0,345 (0,417)

Die Werte sind in Mittelwert und ± Standardabweichung in () angegeben. TLC: totale Lungenkapazität, VC: Vitalkapazität, FEV₁: Einsekundenkapazität abs. in L/min und % vom Sollwert

Die Gesamtheit der Messwerte der Ruhe- und Belastungstestung in der RHK-Untersuchung sind in Tabelle A.1 im Anhang aufgelistet und nach den verschiedenen Subgruppen unterteilt: HFpEF alle n=107, HFpEF ohne PH n=81, HFpEF mit PH n=26 und HFpEF verstorben n=22.

3.2 PRÄDIKTIVE PARAMETER DES ÜBERLEBENS IN DER RHK-UNTERSUCHUNG

In der folgenden Tabelle (s. Tabelle 3.3) werden gemessene und berechnete Variablen aus den RHK-Untersuchungen in Ruhe und bei Belastung aufgeführt, welche in der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikante Zusammenhänge mit dem Überleben aufweisen. Zusätzlich wird die prognostische Güte bzgl. der Überlebensprognose mittels AUC von ROC mit aufgeführt. Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse aller erhobenen und erfassten Parameter befinden sich im Anhang (s. Tabelle A.3).

Tabelle 3.3: Signifikante Parameter der 1-Jahresmortalität in der univariaten Cox-Regressionsanalyse

Variable	Sig. uni. Cox-Regression	HR uni. Cox-Regression	AUC von ROC
ΔE_a -P	0,025	0,025	0,849
mPAP Belastung	0,003	0,893	0,843
Δ mPAP	0,005	0,907	0,835
SMG-O ₂ -Sättigung	0,006	0,933	0,795
Δ sPAP	0,023	0,946	0,759
Δ dPAP	0,005	0,882	0,756
sPAP Belastung	0,014	0,945	0,754
Δ SV Index [ml/m ²]	0,029	1,084	0,742
E _a -P Belastung	0,041	0,141	0,719
PAWP Ruhe	0,040	0,889	0,692
dPAP Belastung	0,000	0,821	0,691
Slope DPG/CO	0,025	0,962	0,661
SVRI Belastung	0,024	0,999	0,621
VO ₂ Ruhe	0,005	12,733	0,609
ZVD Ruhe	0,021	0,876	0,608
dRR Belastung	0,023	0,970	0,598
mRR Belastung	0,012	0,970	0,513

Signifikante Parameter in der univariaten Cox-Regressionsanalyse $p < 0,05$ und nach AUC von ROC der 1-Jahresmortalität geordnet.

Die für das Überleben prognostisch relevanten und signifikanten Parameter mit der höchsten Güte wurden weiter in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ausgewertet und sind im Folgenden aufgeführt:

- ΔE_a -P
- mPAP-Belastung
- Δ mPAP
- SMGT-O₂-Sättigung
- Δ sPAP
- sPAP-Belastung
- Δ dPAP
- Δ SV-Index

- Arterielle Hypertonie

Im Folgenden ist eine Auswahl an signifikanten Variablen der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse in Bezug auf das Überleben und deren Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen aufgeführt.

3.2.1 *mPAP-Belastung als Prädiktor des Überlebens*

3.2.1.1 *Überlebenszeitanalyse des mPAP-Belastung in der Cox-Regressionsanalyse*

Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse wurde die prognostische Funktion aller erhobenen und gemessenen Ruhe- und Belastungsparameter der RHK-Untersuchung ausgewertet.

In der univariaten Analyse des mPAP-Belastung als kontinuierliche Variable in Bezug auf das Überleben wurde ein signifikanter Zusammenhang ermittelt ($p = 0,003$), mit einem HR von 0,893. Das 95% KI für das HR wurde mit 0,830-0,962 angegeben. Zur weiteren Analyse wurden Quartile des mPAP-Belastung gebildet und herangezogen. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Überlebens über alle Quartile von $p = 0,004$. Das HR wurde mit 0,529 angegeben und das 95% KI für das HR betrug 0,343-0,817.

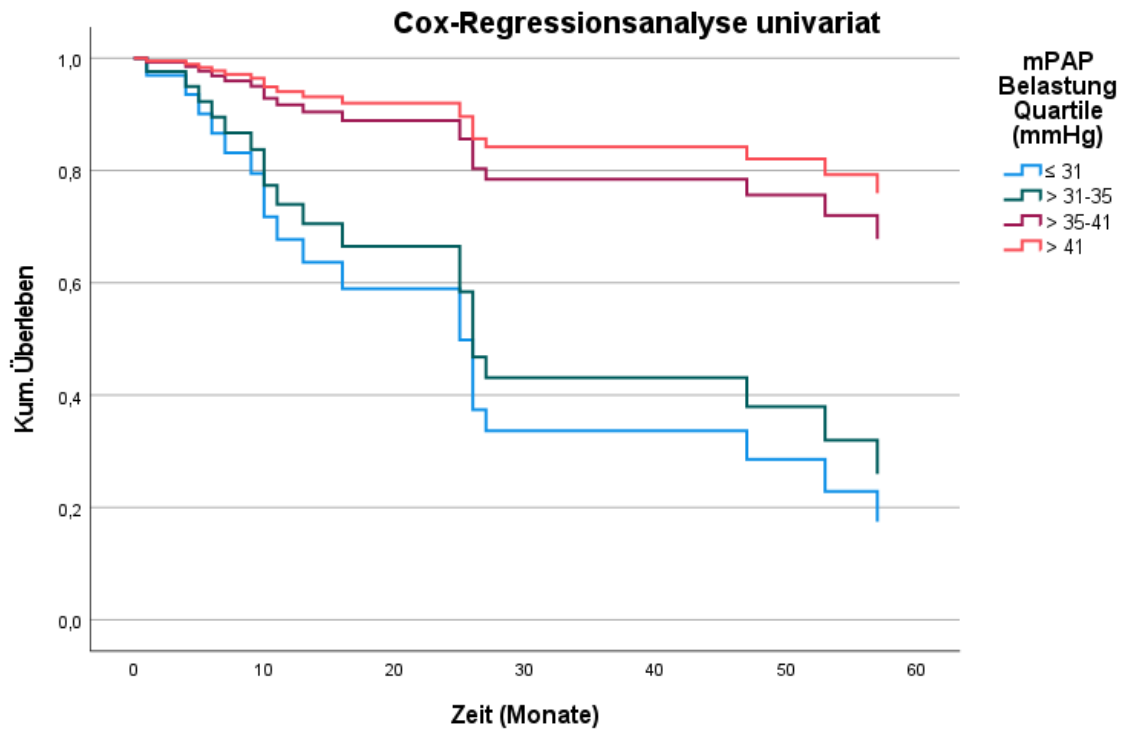


Abbildung 3.3: Univariate Cox-Regressionsanalyse des mPAP-Belastung in Quartilen. Die Quartile sind anhand der Perzentilengrenzen eingeteilt, die Werte der einzelnen Quartile sind in mmHg aufgeführt. Quartil 1 Werte ≤ 31 mmHg (in hellblau) bis Quartil 4 Werte > 41 mmHg (in hellrot). Die Überlebenszeitprognose über alle Quartile ist signifikant, $p = 0,004$.

Im univariaten Vergleich der Quartile konnten zusätzlich signifikante Ergebnisse zwischen Quartil 4 (hellrot, > 41 mmHg) und Quartil 1 (hellblau, ≤ 31 mmHg) sowie 2 (grün, $> 31-35$ mmHg) ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 dargestellt. Liegt der mPAP eines Patienten in diesem Studienkollektiv bei Belastung innerhalb des 1. Quartils (≤ 31 mmHg), so ist die prognostizierte Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zum 4. Quartil (> 41 mmHg) um den Faktor 6,3 erhöht. Liegt der mPAP im 2. Quartil ($> 31-35$), so ist die Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zum 4. Quartil um den Faktor 4,9 erhöht.

Tabelle 3.4: Univariate Cox-Regression der Quartile des mPAP-Belastung

	Signifikanz	HR	95,0% KI FÜR HR	
			Untere	Obere
1 GEGEN REFERENZ	0,018	6,343	1,366	29,446
2 GEGEN REFERENZ	0,048	4,902	1,016	23,638
3 GEGEN REFERENZ	0,730	1,413	0,199	10,050

Aufgeführt sind die Signifikanzen der Quartile mit dem HR und dem 95% KI im direkten Vergleich. Referenz: Quartil 4 (> 41 mmHg), Quartil 3 (> 35-41 mmHg), Quartil 2 (> 31-35 mmHg), Quartil 1 (\leq 31 mmHg)

In der dichotomisierten Cox-Regressionsanalyse des mPAP-Belastung erfolgte die Einteilung anhand des Medians (\leq 35 und $>$ 35 mmHg). Hier konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Überleben festgestellt werden ($p = 0,005$; HR 4,796; 95% KI 1,599-14,382).

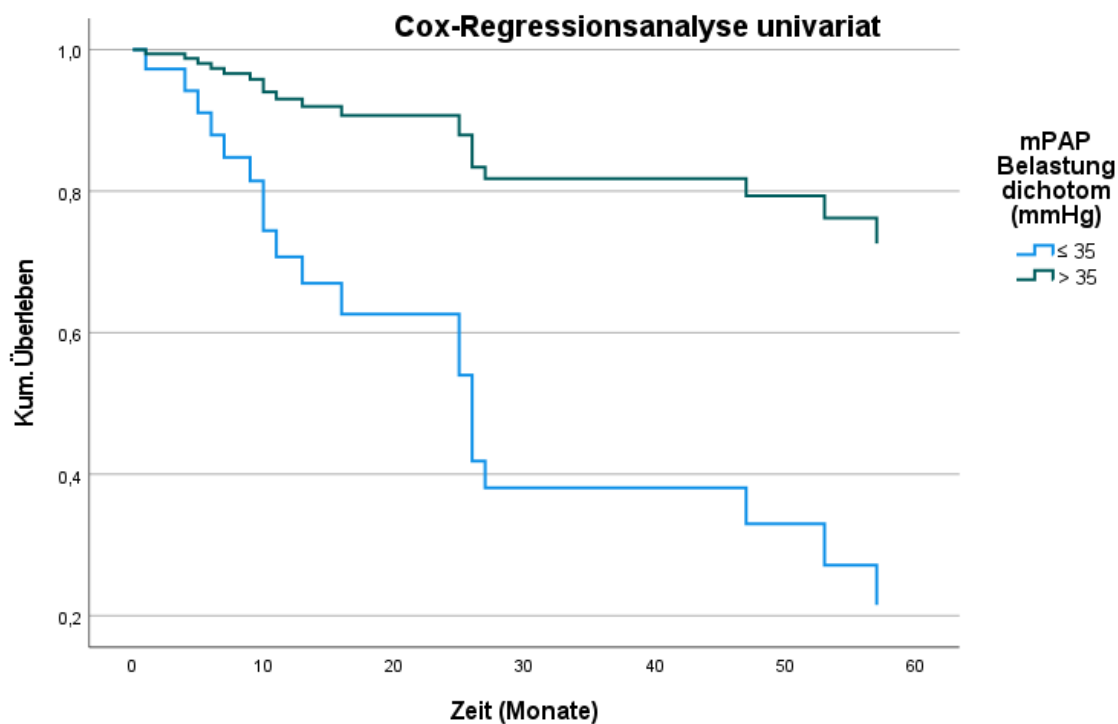


Abbildung 3.4: Univariate dichotomisierte Cox-Regressionsanalyse des mPAP-Belastung. Die Einteilung erfolgte anhand des Medians. Dargestellt ist die Überlebenszeitprognose der Patienten mit Erreichen eines mPAP-Belastung \leq 35 mmHg (hellblau) und $>$ 35 mmHg (grün). Die Unterschiede zwischen den beiden Patientenkohorten sind signifikant, $p = 0,005$.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bleibt der mPAP-Belastung unabhängiger Prädiktor der Überlebenszeit. In der kontinuierlichen Analyse nach Einführen der konfundierenden Variablen ($\Delta E_a\text{-P}$, $\Delta m\text{PAP}$, 6MW-Sättigung, $\Delta s\text{PAP}$, sPAP-Belastung, $\Delta d\text{PAP}$, arterielle Hypertonie, $\Delta\text{SV-Index}$) bleibt der mPAP-Belastung weiterhin signifikant ($p = 0,005$, HR 0,817; 95% KI 0,709-0,942). Das bedeutet, dass pro Anstieg des mPAP-Belastung um 1 mmHg die Wahrscheinlichkeit zu überleben um 22,4% steigt.

Mit den konfundierenden Variablen Alter, Größe, Gewicht, KOF, BMI und Geschlecht behauptet sich der mPAP ebenfalls als signifikanter Prädiktor der Überlebenszeit in der kontinuierlichen multivariaten Cox-Regressionsanalyse ($p = 0,005$, HR 0,9, 95% KI 0,863-0,969).

3.2.1.2 *Überlebensanalysen und Überlebenswahrscheinlichkeiten des mPAP-Belastung*

Im weiteren Verlauf erfolgte die Durchführung der Überlebensfunktionen mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse sowie Anwendung des Log-Rank Tests zur Bestimmung des Signifikanzniveaus. Hierzu wurden die bereits für die Cox-Regressionsanalyse gebildeten Quartile verwendet, um die Verteilung bezüglich der Überlebenszeit zu vergleichen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied über die Quartile im Überleben ($p = 0,017$) (s. Abbildung 3.5).

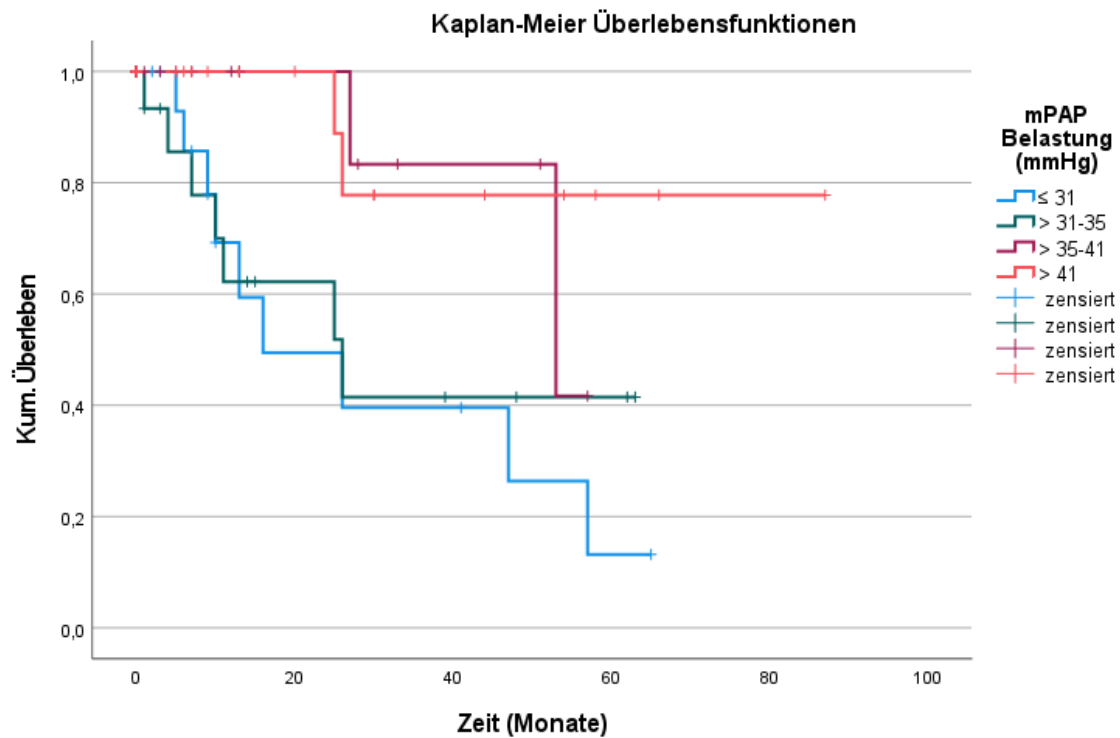


Abbildung 3.5: Kaplan-Meier Überlebenskurven des mPAP-Belastung. Einteilung des Patientenkollektivs anhand der Quartile des mPAP-Belastung. Angegeben sind die Quartilgrenzen in mmHg. Es zeigen sich signifikante Unterschiede über die Quartile bezüglich der Überlebenszeit (Log-Rank Test $p = 0,017$).

Zur Beurteilung und Abschätzung der prognostischen Wertigkeit der erhobenen und gemessenen Parameter wurde die ROC-Kurve des 1-Jahresüberlebens ermittelt. Hierzu wurde die Grenze der AUC von ROC von $\geq 0,726$ festgelegt. Im Folgenden ist die ROC-Kurve des mPAP-Belastung dargestellt. Die AUC von ROC beträgt für den mPAP-Belastung 0,843.

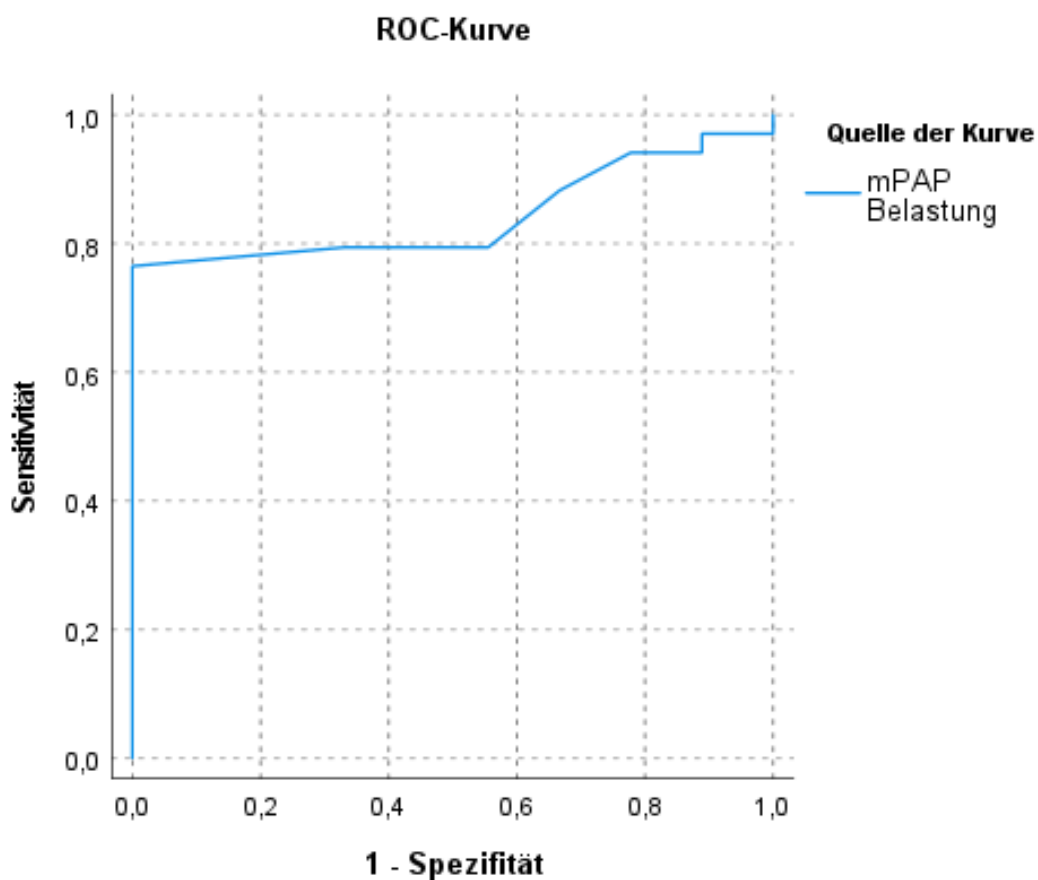


Abbildung 3.6: AUC von ROC des mPAP-Belastung. Die AUC beträgt 0,843, KI 95% 0,728-0,958

Zusätzlich wurde die Kaplan-Meier Analyse des mPAP-Belastung dichotomisiert durchgeführt und ist in der folgenden Abbildung dargestellt (s. Abbildung 3.7). Als Grenzwert wurde der Median des mPAP-Belastung ≤ 35 mmHg und > 35 mmHg gewählt. Es zeigt sich im Log-Rank Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zu Gunsten der höheren Belastungswerte ($p = 0,002$).

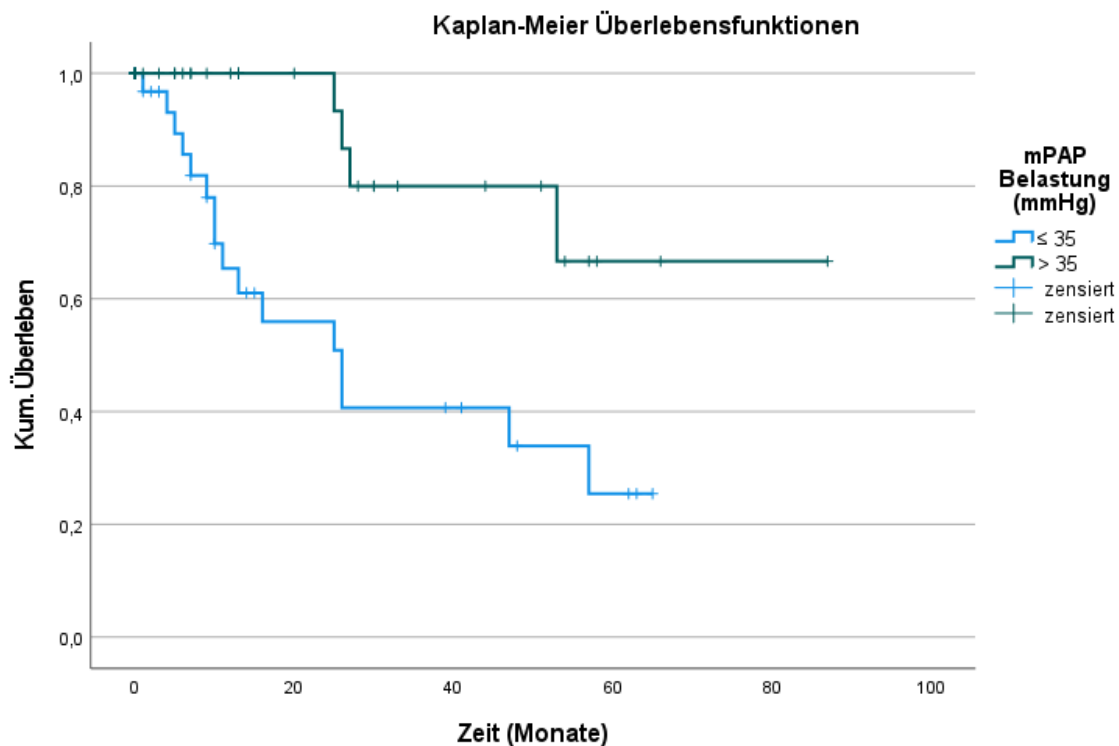


Abbildung 3.7: Dichotomisierte Kaplan-Meier Überlebenskurven des mPAP-Belastung. Einteilung des Patientenkollektivs anhand des Medians des mPAP-Belastung. Dichotomisiert zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit (Log-Rank Test $p = 0,002$).

3.2.1.3 Zusammenfassung des Prädiktors mPAP-Belastung

Der mPAP-Belastung zeigt in allen Varianten der univariaten Cox-Regressionsanalyse eine signifikante prognostische Funktion in Bezug auf das Überleben und auch in den Ansätzen der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bleibt der mPAP-Belastung ein signifikanter Prädiktor des Überlebens. Die prognostische Wertigkeit des mPAP-Belastung und Maß für die Güte des Parameters kann in der ROC-Kurve mit der AUC von 0,843 dargestellt werden. Die erhobenen Überlebenswahrscheinlichkeiten

und Überlebenskurven in den Kaplan-Meier Analysen der Quartile und dichotomisiert sind ebenfalls signifikant. Somit stellt sich der mPAP-Belastung in dem Patientenkollektiv dieser Studie als geeigneter signifikanter und unabhängiger Prädiktor des Überlebens dar. Das Erreichen höhere Belastungswerte des mPAP weisen hierbei ein vermindertes Risiko zu Versterben und eine verbesserte Überlebenszeitprognose auf.

3.2.2 *Sechs-Minuten-Gehtest-O₂-Sättigung als Prädiktor des Überlebens*

3.2.2.1 *Überlebenszeitanalyse der Sechs-Minuten-Gehtest-O₂-Sättigung in der Cox-Regressionsanalyse*

In der kontinuierlichen univariaten Analyse der SMGT-O₂-Sättigung konnte in Bezug auf das Überleben ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,006$), mit einer HR von 0,933. Das 95% KI für das HR wurde mit 0,888-0,980 angegeben. Zur weiteren Analyse wurden Quartile der SMGT-O₂-Sättigung gebildet und herangezogen. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Überlebens über alle Quartile von $p = 0,026$. Das HR wurde mit 0,527 angegeben und das 95% KI für das HR betrug 0,300-0,962.

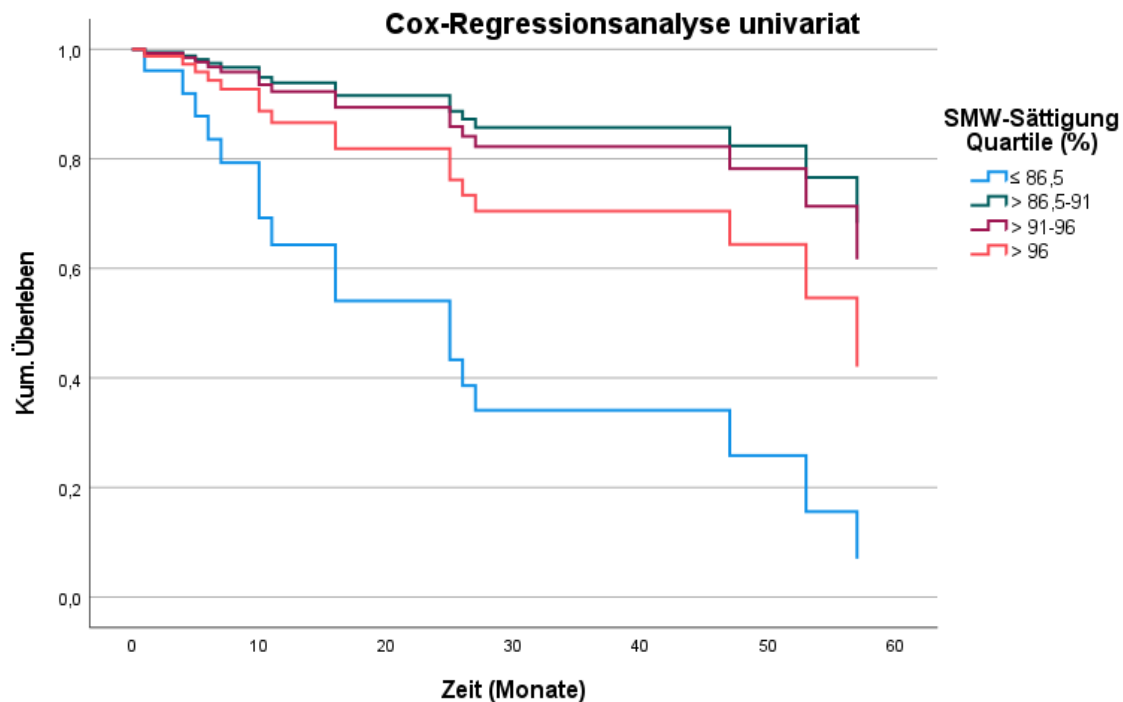


Abbildung 3.8: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Quartile der SMGT-O₂-Sättigung. Die Quartile sind anhand der Perzentilengrenzen eingeteilt, die Werte der einzelnen Quartile sind in % aufgeführt. Quartil 1 (hellblau, ≤ 86,5%) bis Quartil 4 (hellrot, > 96%). Die Überlebenszeitprognose über alle Quartile ist signifikant $p = 0,026$.

Im univariaten Vergleich der Quartile konnten zusätzlich signifikante Ergebnisse zwischen Quartil 1 (hellblau, ≤ 86,5%) und Quartil 2 (grün, 86,5-91%) sowie 3 (dunkelrot, > 91-96%) ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.5 dargestellt.

Tabelle 3.5: Univariate Cox-Regression der Quartile SMGT-O₂-Sättigung

	Signifikanz	HR	95,0% KI FÜR HR	
			Untere	Obere
2 GEGEN REFERENZ	0,013	0,143	0,031	0,669
3 GEGEN REFERENZ	0,015	0,182	0,046	0,741
4 GEGEN REFERENZ	0,155	0,325	0,069	1,529

Aufgeführt sind die Signifikanzen der Quartile mit dem HR und dem 95% KI im direkten Vergleich. Quartil 1 (Referenz) (≤ 86,5%), Quartil 2 (> 86,5-91%), Quartil 3 (> 91-96%), Quartil 4 (> 96%)

Liegt die SMGT-O₂-Sättigung eines Patienten in diesem Studienkollektiv innerhalb des 1. Quartils ($\leq 86,5\%$), so ist die prognostizierte Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zum 2. und 3. Quartil um den Faktor 5,5-7 erhöht. In der dichotomisierten Cox-Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang auf das Überleben nachgewiesen werden ($p = 0,16$).

3.2.2.2 *Überlebenswahrscheinlichkeiten der SMGT-O₂-Sättigung in der Kaplan-Meier Analyse*

Im weiteren Verlauf erfolgte die Durchführung der Überlebensfunktionen mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse sowie Anwendung des Log-Rank Tests zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Hierbei wurden die zuvor bereits für die Cox-Regressionsanalyse gebildeten Quartile verwendet, um die Verteilung bezüglich der Überlebenszeit zu vergleichen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied über die Quartile im Überleben ($p = 0,005$). Die Überlebenskurven sind in Abbildung 3.9 dargestellt.

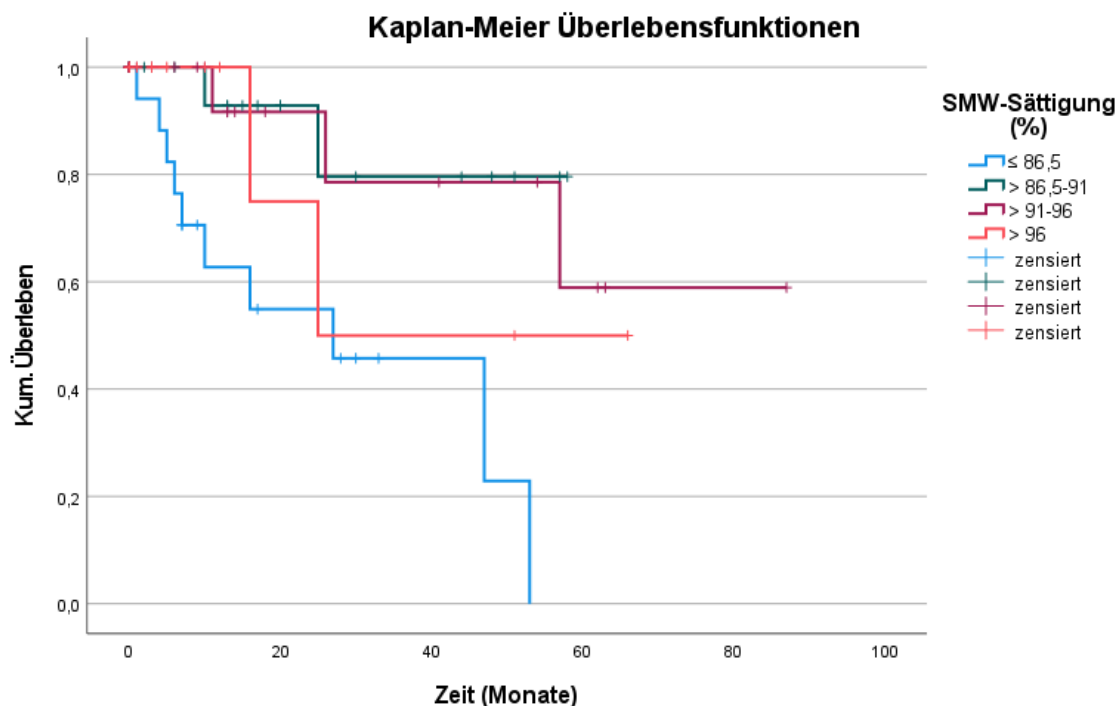


Abbildung 3.9: Kaplan-Meier Überlebenskurven der SMGT-O₂-Sättigung. Einteilung des Patientenkollektivs anhand der Quartile der SMGT-O₂-Sättigung. Angegeben sind die Quartilgrenzen in % O₂-Sättigung. Es zeigen sich signifikante Unterschiede über die Quartile bezüglich der Überlebenszeit (Log-Rank Test $p = 0,005$). SMW: six-minute-walk

Zusätzlich wurde die Kaplan-Meier Analyse der SMGT-O₂-Sättigung dichotomisiert durchgeführt. Als Grenzwert wurde der Median der SMGT-O₂-Sättigung gewählt ($\leq 91\%$, $> 91\%$ O₂-Sättigung). Es zeigt sich im Log-Rank Test, wie in der dichotomisierten Cox-Regressionsanalyse, kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit ($p = 0,149$).

3.2.3 $\Delta mPAP$ als Prädiktor des Überlebens

3.2.3.1 Überlebenszeitanalyse des $\Delta mPAP$ in der Cox-Regressionsanalyse

In der kontinuierlichen univariaten Analyse des $\Delta mPAP$ kann in Bezug auf das Überleben ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,005$), mit einem HR von 0,907. Das 95% KI für das HR wird mit 0,847-0,971 angegeben. Zur weiteren Analyse wurden Quartile des $\Delta mPAP$ gebildet und herangezogen. Hier zeigt

sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Überlebens über alle Quartile von $p = 0,011$. Das HR wird mit 0,538 angegeben und das 95% KI für das HR beträgt 0,334-0,867.

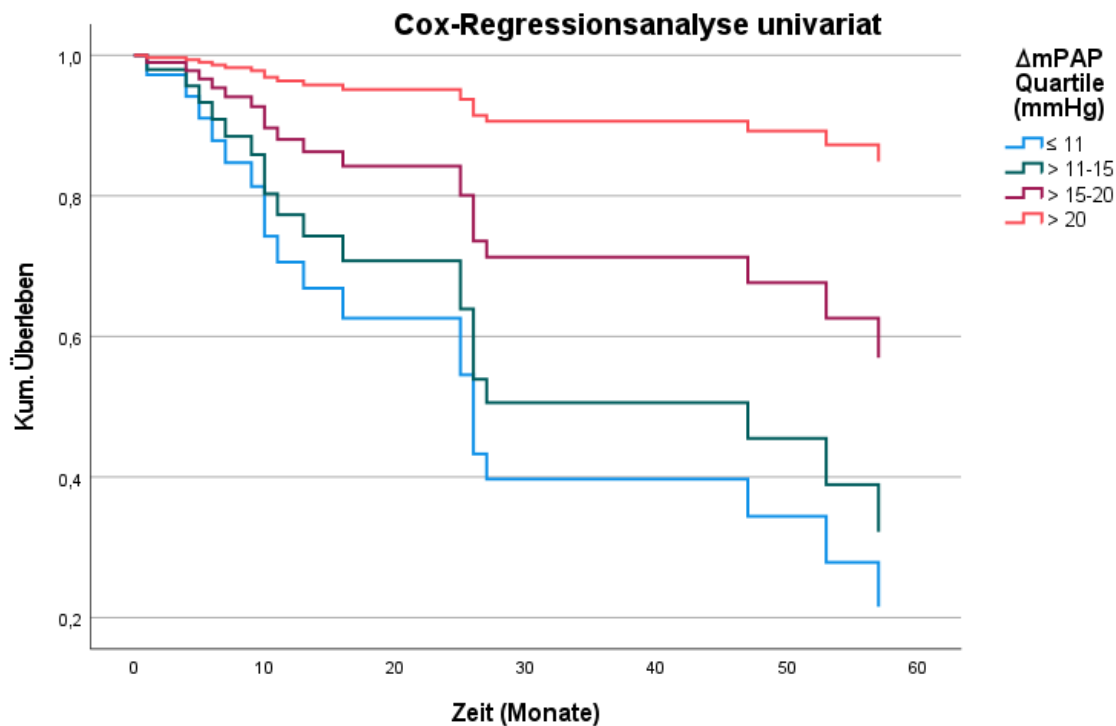


Abbildung 3.10: Univariate Cox-Regressionsanalyse des $\Delta mPAP$ in Quartilen. Die Quartile sind anhand der Perzentilengrenzen eingeteilt, die Werte der einzelnen Quartile sind in mmHg aufgeführt. Quartil 1 (hellblau, ≤ 11 mmHg), Quartil 2 (grün, $> 11-15$ mmHg), Quartil 3 (dunkelrot, $> 15-20$ mmHg) bis Quartil 4 (hellrot, > 20 mmHg). Die Überlebenszeitprognose über alle Quartile ist signifikant $p = 0,011$.

Im univariaten Vergleich der Quartile kann ein signifikantes Ergebnis zwischen Quartil 4 (hellrot, > 20 mmHg) und Quartil 1 (hellblau, ≤ 11 mmHg) festgestellt werden ($p = 0,034$, HR 9,374, 95% KI 1,178-74,573). Liegt der Δ mPAP eines Patienten aus unserer Kohorte im 1. Quartil, so ist das prognostizierte Sterberisiko um den Faktor 9,4, im Vergleich zum Quartil 4, erhöht.

In der dichotomisierten Cox-Regressionsanalyse des Δ mPAP erfolgt die Einteilung anhand des Medians (≤ 15 und > 15 mmHg). Hier kann weiterhin ein signifikanter Zusammenhang auf das Überleben festgestellt werden ($p = 0,021$; HR 4,251; 95% KI 1,244-14,523).

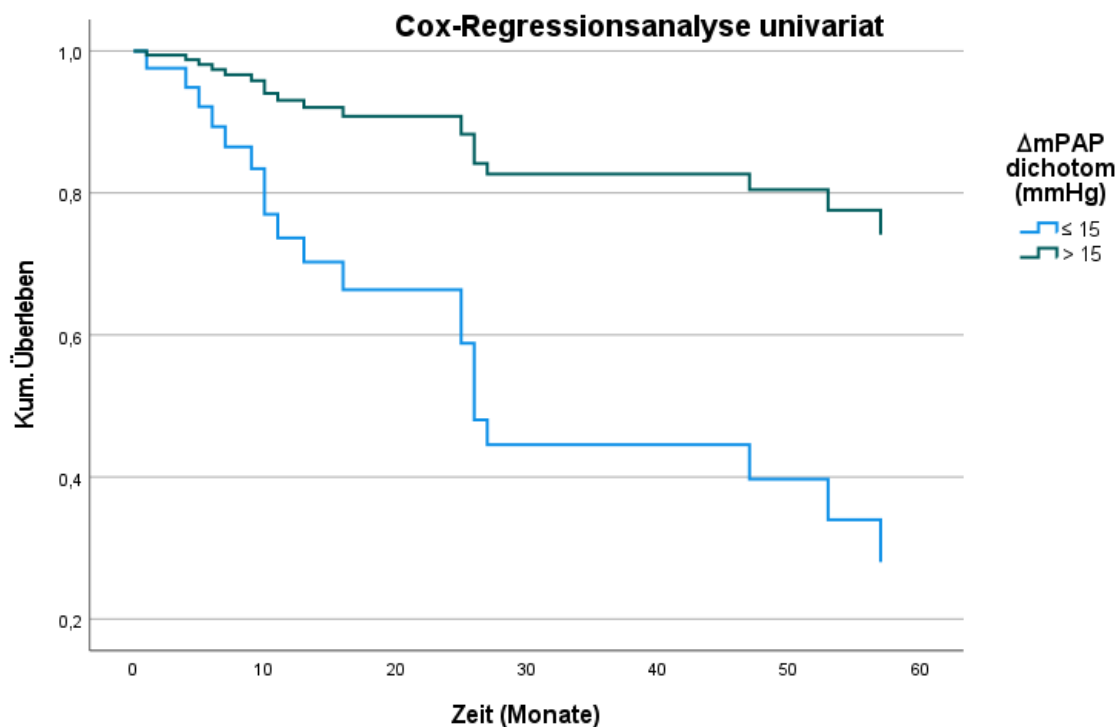


Abbildung 3.11: Univariante dichotomisierte Cox-Regressionsanalyse des Δ mPAP. Die Einteilung erfolgte anhand des Medians. Dargestellt ist die Überlebenszeitprognose der Patienten mit Erreichen eines Δ mPAP ≤ 15 mmHg (hellblau) und > 15 mmHg (grün). Die Unterschiede zwischen den beiden Patientenkohorten sind signifikant $p = 0,021$.

3.2.3.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten des $\Delta mPAP$ in der Kaplan-Meier Analyse

Auch für $\Delta mPAP$ erfolgte die Durchführung der Überlebensfunktionen mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse sowie der Anwendung des Log-Rank Tests zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Hierbei wurden die zuvor bereits für die Cox-Regressionsanalyse gebildeten Quartile verwendet, um die Verteilung bezüglich der Überlebenszeit zu vergleichen. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied über alle Quartile im Überleben ($p = 0,06$).

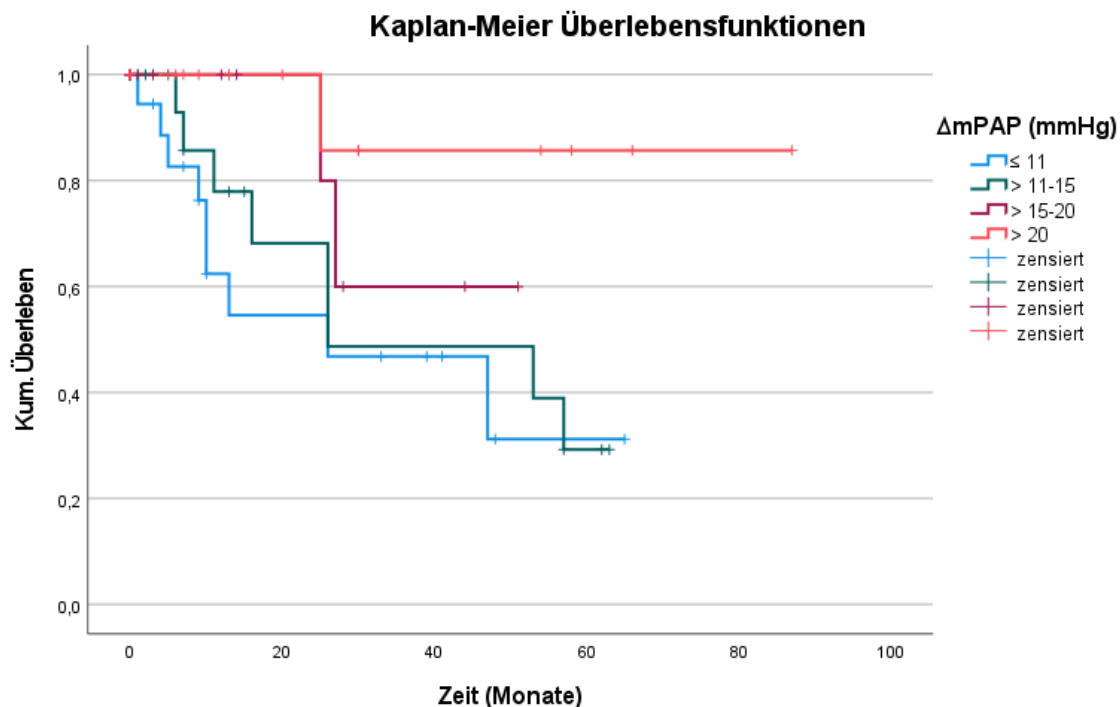


Abbildung 3.12: Kaplan-Meier Überlebenskurven des $\Delta mPAP$. Einteilung des Patientenkollektivs anhand der Quartile des $\Delta mPAP$. Angegeben sind die Quartilgrenzen in mmHg. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede über die Quartile bezüglich der Überlebenszeit (Log-Rank Test $p = 0,06$).

Zur Beurteilung und Abschätzung der prognostischen Wertigkeit der erhobenen und gemessenen Parameter wurde die ROC-Kurve des 1-Jahresüberlebens ermittelt. Im Folgenden ist die ROC-Kurve des $\Delta mPAP$ dargestellt. Die AUC von ROC beträgt für den $\Delta mPAP$ 0,835 (s. Abbildung 3.13).

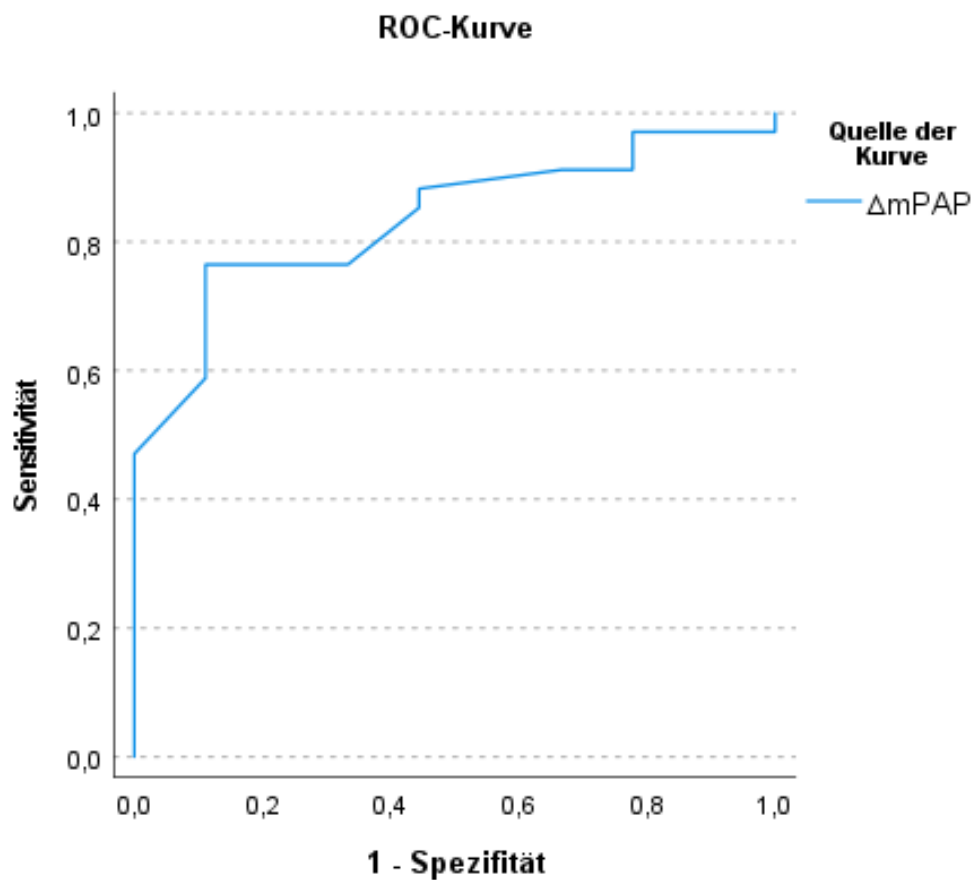


Abbildung 3.13: AUC von ROC des $\Delta mPAP$. Die AUC beträgt 0,835, KI 95% 0,728-0,958

Zusätzlich wurde die Kaplan-Meier Analyse des $\Delta mPAP$ dichotomisiert durchgeführt und ist im Folgenden dargestellt (s. Abbildung 3.14). Als Grenzwert wurde der Median des $\Delta mPAP \leq 15$ mmHg und > 15 mmHg gewählt. Es zeigt sich im dichotomisierten Log-Rank Test ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zu Gunsten der höheren Differenzwerte ($p = 0,011$).

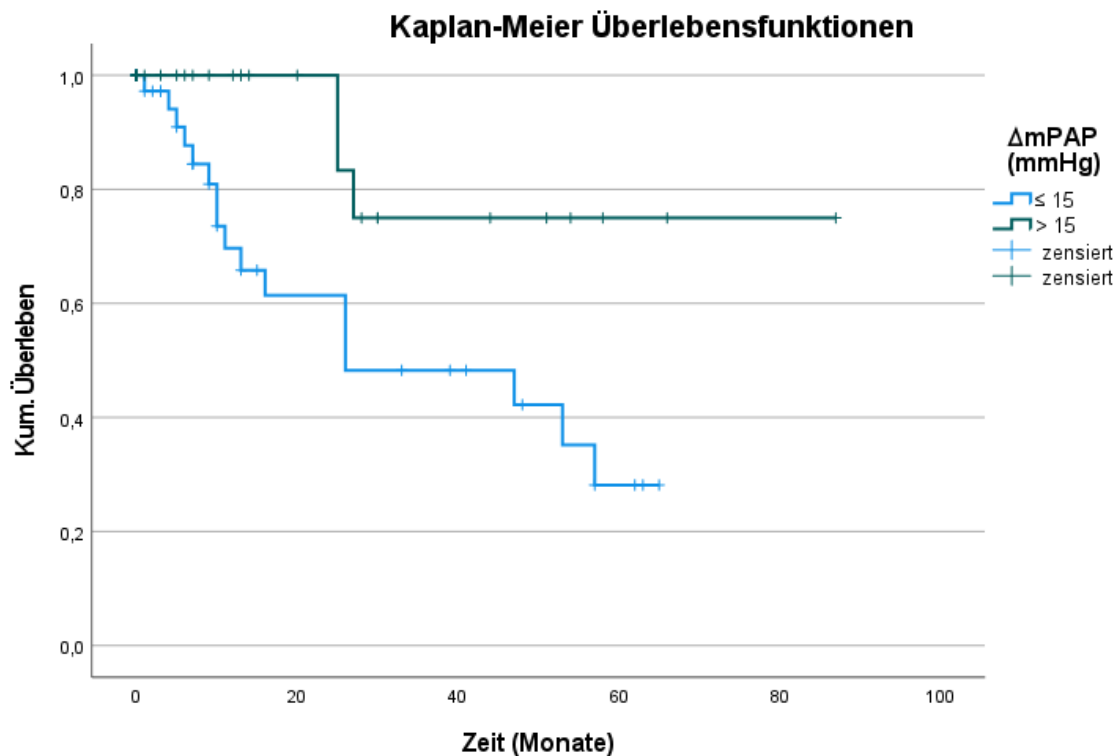


Abbildung 3.14: Dichotomisierte Kaplan-Meier Überlebenskurven des $\Delta mPAP$. Einteilung des Patientenkollektivs anhand des Medians des $\Delta mPAP$. Dichotomisiert zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit (Log-Rank Test $p = 0,002$).

Im multivariaten Ansatz der kontinuierlichen Cox-Regressionsanalyse mit den o.g. Konfundierenden (s. Tabelle 3.3) kann der $\Delta mPAP$, im Gegensatz zum $mPAP$ -Belastung und der $SMGT-O_2$ -Sättigung, nicht als unabhängiger Prädiktor bestehen. In einem weiteren multivariaten Ansatz mit den Konfundierenden Alter, Größe, Gewicht, KOF, BMI und Geschlecht, zeigt sich der $\Delta mPAP$ als prognostisch signifikant bezüglich des Überlebens ($p = 0,002$, HR 0,891, 95% KI 0,827-0,959).

3.2.4 Weitere Prädiktoren des Überlebens

3.2.4.1 ΔE_aP (pulmonalarterielle Elastance)

6.2.4.1 ΔE_aP (pulmonalarterielle Elastance) Die ΔE_aP zeigt in der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben ($p = 0,025$, HR 0,025, 95% KI 0,001-0,631). Jedoch kann in den weite-

ren univariaten Analysen der Quartile und dichotomisiert kein weiterer signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Auch in den durchgeführten Kaplan-Meier Analysen bestehen keine signifikanten Zusammenhänge mit der Überlebenszeit.

3.2.4.2 $\Delta sPAP$

Der $\Delta sPAP$ zeigt in der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse sowie in der univariaten Analyse der Quartile und dichotomisiert eine signifikante prognostische Funktion in Bezug auf das Überleben (Quartile $p = 0,037$, HR 0,612, 95% KI 0,386-0,970) (Dichotom $p = 0,027$, HR 0,311, 95% KI 0,111-0,873). In der Kaplan-Meier Analyse der Quartile besteht keine Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit, jedoch in der dichotomisierten Analyse mit einem signifikanten Log-Rank Test ($p = 0,018$). Der Grenzwert ist auch hier der Median (≤ 21 , > 21 mmHg). In einem multivariaten Ansatz der Cox-Regressionsanalyse kann der $\Delta sPAP$ nicht als unabhängiger Prädiktor bestehen.

3.2.4.3 $\Delta dPAP$

Der $\Delta dPAP$ weist neben der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse auch in der univariaten Analyse der Quartile und dichotomisiert signifikante Zusammenhänge mit dem Überleben auf (Quartile $p = 0,007$, HR 0,450, 95% KI 0,252-0,803) (Dichotom $p = 0,03$, HR 3,942, 95% KI 1,14-13,635). Auch innerhalb der Quartile können zwischen dem 4. und dem 1. Quartil signifikante Unterschiede in Bezug auf das Überleben festgestellt werden ($p = 0,021$, HR 12,619, 95% KI 1,467-108,570). In den Kaplan-Meier Überlebenskurven der Quartile und dichotomisiert bestehen jeweils signifikante Unterschiede im Log-Rank Test bezüglich der Überlebenszeit zu Gunsten der höheren Werte des $\Delta dPAP$ (Quartile $p = 0,027$, dichotom $p = 0,019$). In der multivariaten kontinuierlichen Cox-Regressionsanalyse weist der $\Delta dPAP$ keine Signifikanz auf.

3.2.4.4 *sPAP-Belastung*

In der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse des *sPAP-Belastung* kann in Bezug auf das Überleben ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,014$). Dieser besteht auch in der univariaten Cox-Regressionsanalyse der Quartile und dichotomisiert (Quartile $p = 0,019$, HR 0,599, 95% KI 0,390-0,918)

(Dichotom $p = 0,013$, HR 3,73, 95% KI 1,321-10,529). In der Überlebenszeitanalyse stellt sich für den dichotomisierten sPAP-Belastung eine signifikante Überlebenswahrscheinlichkeit im Log-Rank Test dar ($p = 0,007$). In den multivariaten Ansätzen der Cox-Regressionsanalyse besteht der sPAP-Belastung ebenfalls nicht als unabhängiger signifikanter Prädiktor des Überlebens.

3.2.4.5 Herzfrequenz

In der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse kann zunächst für die HF in Ruhe kein signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben festgestellt werden ($p = 0,348$). Bei der univariaten Cox-Regressionsanalyse der Quartile und dichotomisiert stellt sich dies jedoch anders da. In der Analyse der Quartile wird knapp das Signifikanzniveau mit $p = 0,077$ verpasst, dichotomisiert zeigt sich schließlich eine Signifikanz in Bezug auf das Überleben mit $p = 0,023$. Das HR wird mit 3,001 und das 95% KI mit 1,166-7,723 angegeben. Zusätzlich kann im univariaten Vergleich der Quartile ein signifikantes Ergebnis zwischen Quartil 1 (hellblau $\leq 66/\text{min}$) und Quartil 3 (dunkelrot, $> 73-80/\text{min}$) ermittelt werden ($p = 0,036$, HR 4,082, 95% KI 1,094-15,229) (s. Abbildung 3.15). In der dichotomen Überlebenszeitanalyse zeigt sich die HF in Ruhe ebenfalls signifikant mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von $p = 0,016$ (s. Abbildung 3.16).

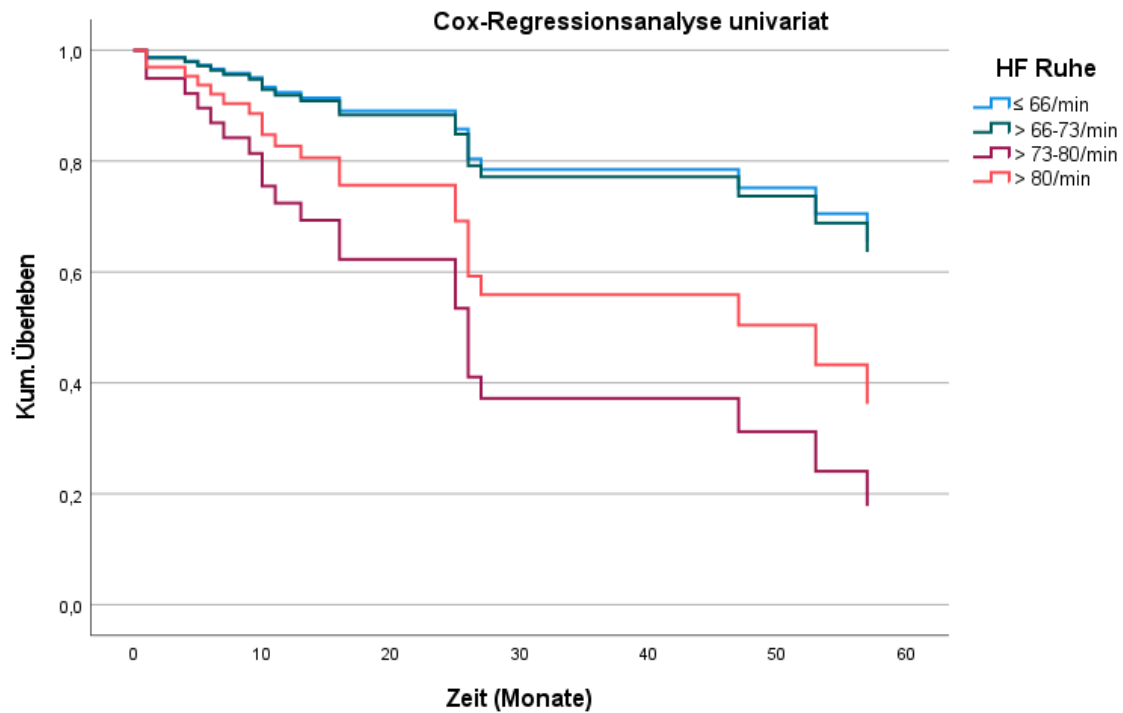


Abbildung 3.15: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Quartile der HF in Ruhe. Einteilung der Quartile anhand der Perzentilengrenzen wie in der Abbildung aufgeführt. Eine Signifikanz über alle Quartile wird nicht erreicht $p = 0,077$, jedoch zeigt sich eine Signifikanz bzgl. dem Überleben zwischen Quartil 1 (hellblau, $\leq 66/\text{min}$) und Quartil 3 (dunkelrot, $> 73-80/\text{min}$). In der dichotomisierten Cox-Regressionsanalyse besteht eine Signifikanz mit dem Überleben $p = 0,023$.

Zusätzlich kann in multivariaten Ansätzen der kontinuierlichen Cox-Regressionsanalyse die HF in Ruhe als signifikanter unabhängiger Prädiktor des Überlebens bestehen ($p = 0,077$, HR 1,046, 95% KI 0,995-1,1).

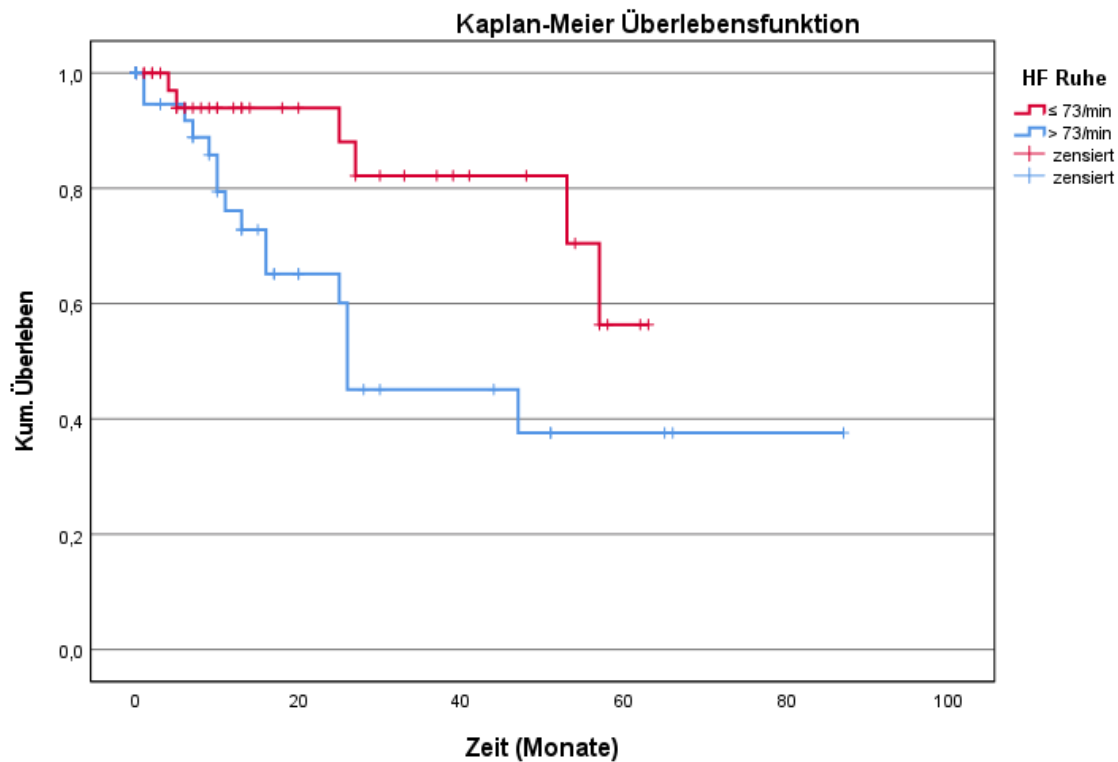


Abbildung 3.16: Dichotomisierte Kaplan-Meier Überlebensanalyse der HF in Ruhe. Einteilung anhand des Medians mit 73 Schlägen/min. Es besteht eine Signifikanz bzgl. der Überlebenszeit im Log-Rank Test mit $p = 0,016$. Eine geringere HF in Ruhe geht somit mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Die HF in Ruhe zeigt sich ebenfalls in Ansätzen der multivariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant bzgl. dem Überleben.

3.3 ZUSAMMENFASSUNG DER PRÄDIKTIVEN PARAMETER DES ÜBERLEBENS

Durch die Belastungstestung der RHK-Untersuchung können Parameter bestimmt und gemessen werden, die Signifikanzen in Bezug auf das Überleben bei HFpEF-Patienten aufweisen. In der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse konnten hauptsächlich Belastungsparameter als signifikant dargestellt werden. In der folgenden Tabelle (s. Tabelle 3.6) sind die zuvor im Einzelnen beschriebenen Ergebnisse zusammengefasst. Zu sehen sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten des

Log-Rank Tests der unten aufgeführten Prädiktoren mit den jeweiligen Grenzwerten (Median) in der dichotomen Kaplan-Meier-Analyse.

Tabelle 3.6: Variablen der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und AUC von ROC $\geq 0,726$

Variablen Kaplan-Meier Analyse	Log-Rank Test Signifikanz (Quartile)	Log-Rank Test Signifikanz (dichotom)	Median=Grenzwert für positives Outcome
mPAP-Belastung	0,017	0,002	>35 mmHg
ΔmPAP	0,060	0,011	>15 mmHg
SMG-O₂-Sättigung	0,005	0,149	>91%
ΔsPAP	0,107	0,018	>21 mmHg
ΔdPAP	0,027	0,019	>10 mmHg
sPAP-Belastung	0,060	0,007	>55 mmHg

Signifikanz in der Kaplan-Meier Analyse bezüglich den Überlebenszeiten in der HFpEF-Kohorte n=107. Aufgeführt sind die Signifikanzen des Log-Rank Tests der Quartile und dichotomisiert.

Ein Anstieg der Absolutwerte bei Belastung führt zu einer Verbesserung des kumulativen Überlebens (s. z.B. mPAP-Belastung, sPAP-Belastung). Der mPAP-Belastung > 35 mmHg geht bei Patienten mit HFpEF signifikant mit einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Dieser ist auch konstant signifikant in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse. In der dichotomisierten univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigt sich ein HR 4,796; 95% mit einem 95% KI 1,599-14,382. So besteht ein um den Faktor 4,8 erhöhtes Risiko zu versterben bei Patienten, die bei Belastung einen mPAP ≤ 35 mmHg erreichen. Ebenfalls kann aufgezeigt werden, dass höhere Differenzwerte zwischen Ruhe- und Belastungswerten (Δ mPAP, Δ sPAP, Δ dPAP), einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit haben. Jedoch kann keiner dieser Prädiktoren sich in den multivariaten Ansätzen der Cox-Regressionsanalyse behaupten.

In Tabelle 3.7 ist eine Auswahl an Parametern in Ruhe und Belastung sowie deren Differenz- und Slope-Werte aufgeführt. Die signifikanten Werte in der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse und in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse sind markiert.

Tabelle 3.7: Messwerte der RHK-Untersuchung in Ruhe und bei Belastung sowie deren Differenz- und Slope-Werte vom gesamten HFpEF-Patientenkollektiv mit n=107

n=107	Ruhewerte	Belastungswerte	Δ Werte	Slope
mPAP [mmHg]	22,3 \pm 5,5	36,8 \pm 8,8 **+	15,3 \pm 7,3 **+	6,5 \pm 22,0
sPAP [mmHg]	38,5 \pm 9,5	58,5 \pm 14,1 *+	22,2 \pm 11,5 *+	10,1 \pm 24,3
dPAP [mmHg]	12,8 \pm 4,3	22,0 \pm 6,4 **+	9,9 \pm 5,7 **+	3,1 \pm 13,9
mRR [mmHg]	89,6 \pm 14,9	108,4 \pm 18,6*	17,5 \pm 14,4	5,8 \pm 37,7
sRR [mmHg]	135,7 \pm 21,4	166,5 \pm 23,4	29,7 \pm 22,7	6,6 \pm 55,3
dRR [mmHg]	68,7 \pm 14,8	83,3 \pm 19,3*	13,6 \pm 14,3	5,8 \pm 29,6
PAWP [mmHg]	8,7 \pm 4,8*	15,7 \pm 7,2	7,4 \pm 5,4	4,1 \pm 13,4
ZVD [mmHg]	3,5 \pm 4,1*	6,1 \pm 5,0	3,1 \pm 3,7	2,3 \pm 5,5
O ₂ Aufnahme [ml/min]	259 \pm 225*	600 \pm 586	345 \pm 417	139 \pm 113
PVR [WU]	2,7 \pm 1,0	3,0 \pm 1,8	0,5 \pm 1,2	-0,1 \pm 3,0
TPG [mmHg]	13,6 \pm 4,9	21,2 \pm 8,7	7,9 \pm 6,4	2,3 \pm 15,0
DPG [mmHg]	4,1 \pm 4,0	6,7 \pm 7,0	2,5 \pm 5,9	-0,8 \pm 10,6
TPR [WU]	4,5 \pm 1,4	5,3 \pm 2,3	1,2 \pm 1,5	
CO [l/min]	5,2 \pm 1,1	7,7 \pm 2,3	2,3 \pm 1,7	
PAWP/CO [mmHg/L/min]	1,8 \pm 1,1	2,3 \pm 1,4	4,1 \pm 13,4	

Abgebildet sind die Messwerte der RHK-Untersuchung sowie der Signifikanzen in der univariaten Cox-Regressionsanalyse (* p < 0,05) (** p < 0,01) und die Signifikanzen im Log-Rank Test der dichotomen Kaplan-Meier Überlebensanalyse (+ p < 0,05). Die Angaben sind in Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median und (IQR) angegeben.

3.4 CHRONOTROPE INKOMPETENZ

Die chronotrope Inkompetenz ist anhand des Referenzwertes nach Astrand (HF = 220-Alter) definiert. Die Diagnose „chronotrope Inkompetenz“ kann gestellt werden, wenn Patienten im Vergleich zur Altersgruppe und bei Belastung eine deutlich geringere/reduzierte HF bzw. geringeren HF-Anstieg haben. Der Grenzwert liegt hier bei < 80% der age predicted maximal heart rate (APMHR) oder < 62% bei Einnahme von Beta-Blockern [45].

Bei Brubaker et al. [20] werden neben der herkömmlichen Methode nach Astrand zwei weitere Empfehlungen von Tanaka et al. [144] (max. HF 206-0,88 x Alter) und bei Patienten mit KHK nach Brawner et al. (max. HF = 164-0,7 x Alter) oder nach Myers et al. [98] (174-0,54 x Alter) ausgesprochen. Da jedoch die Definition nach Astrand weiterhin die geläufigste ist, wird auch in dieser Arbeit die Definition der chronotropen Kompetenz/Inkompetenz auf Basis dieser Formel gebildet.

Nach der o.g. Definition kommt in der Patientenkohorte dieser Arbeit nur eine Person (0,9%) über die HF-Reserve von 80%. Sechs (5,6%) weitere Patienten lie-

gen $> 60\%$ und 74 (69,2%) Patienten liegen bei $\leq 60\%$ der HF-Reserve. Eine Signifikanz der chronotropen Inkompetenz in der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse in Bezug auf das Überleben besteht nicht ($p = 0,072$, HR 0,096, 95% KI 0,007-1,234).

In der graphischen Darstellung der Kaplan-Meier Überlebensanalyse (s. Abbildung 3.17) zeichnet sich ein klares Bild ab, jedoch ohne Signifikanz im Log-Rank Test $p = 0,113$. Dies mag an der geringen Personenanzahl der Fälle liegen (Quartil $> 60\%$ inkludiert 6 Personen). Bei einer alternativen Berechnung der chronotropen Inkompetenz (s. Formeln/Definitionen im Anhang) wird das Signifikanzniveau im Log-Rank Test $p = 0,052$ knapp verpasst. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben in der Cox-Regressionsanalyse besteht ebenfalls nicht.

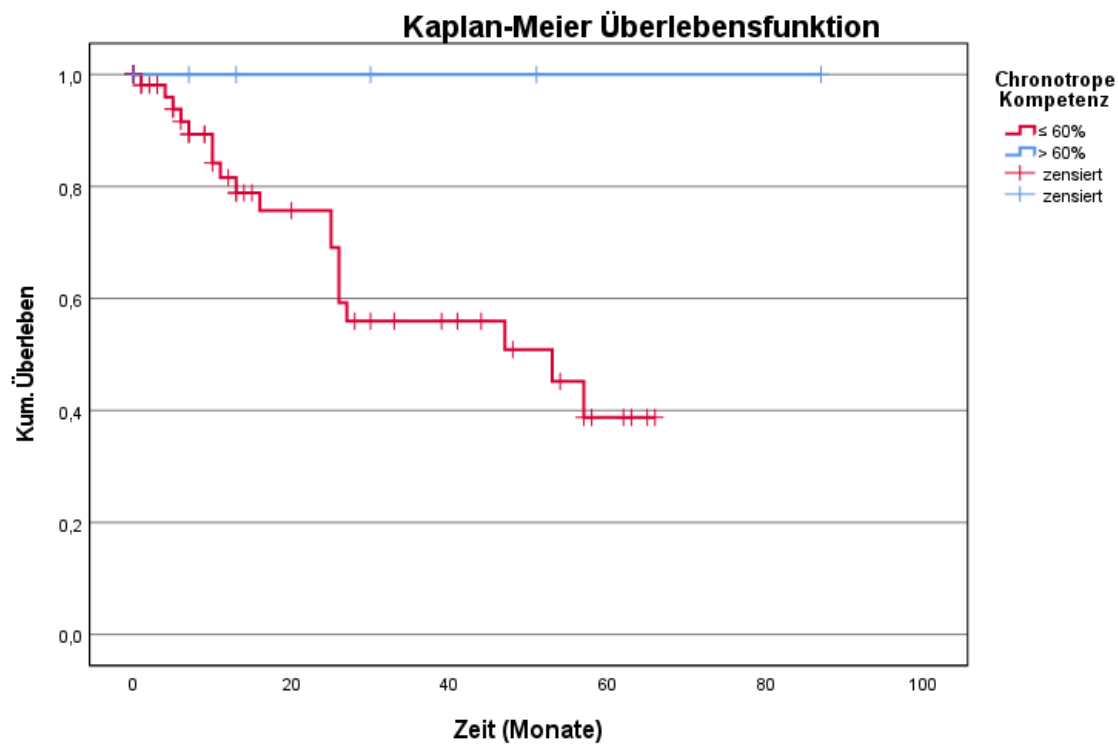


Abbildung 3.17: Es sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven der chronotropen Inkompetenz/Kompetenz aufgeführt. Einteilung der Patientenkohorte nach der Definition der CI und deren 60% Grenze. Ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit besteht nicht $p = 0,113$.

DISKUSSION

4.1 PRÄDIKTIVE PARAMETER DES ÜBERLEBENS BEI PATIENTEN MIT HFPEF

In verschiedenen Studien wurde bisher nach prädiktiven Parametern bezüglich des Überlebens bei Patienten mit HFpEF und pulmonaler Hypertonie gesucht. Diese können sowohl nichtinvasiv mittels Belastungstests wie der Spiroergometrie und SMG, laborchemisch als auch invasiv mittels Rechtsherzkatheter bestimmt werden. Ziel dieser Arbeit ist es, prädiktive Werte bezüglich dem Überleben bei einer fest definierten HFpEF-Kohorte mit Belastungsdyspnoe durch die invasive Belastungstestung während der RHK-Untersuchung zu bestimmen und den Mehrwert und Nutzen der Belastungstestung zu untersuchen.

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 3.6 zusammengefasst. Zur besseren Übersicht wird die Tabelle hier noch einmal dargestellt.

Tabelle 3.6: Variablen der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und AUC von ROC $\geq 0,726$

Variablen Kaplan-Meier Analyse	Log-Rank Test Signifikanz (Quartile)	Log-Rank Test Signifikanz (dichotom)	Median=Grenzwert für positives Outcome
mPAP-Belastung	0,017	0,002	>35 mmHg
ΔmPAP	0,060	0,011	>15 mmHg
SMG-O₂-Sättigung	0,005	0,149	>91%
ΔsPAP	0,107	0,018	>21 mmHg
ΔdPAP	0,027	0,019	>10 mmHg
sPAP-Belastung	0,060	0,007	>55 mmHg

Signifikanz in der Kaplan-Meier Analyse bezüglich den Überlebenszeiten in der HFpEF-Kohorte n=107. Aufgeführt sind die Signifikanzen des Log-Rank Tests der Quartile und dichotomisiert.

Das Erreichen von höheren pulmonal-arteriellen Drücken (mPAP, dPAP, sPAP), sowie erhöhten Differenzwerten zwischen Ruhe- und Belastungstestung (z.B. Δ mPAP), geht in dieser Arbeit signifikant mit einer verbesserten Überlebensprognose einher.

So zeigen die Belastungsparameter in der Kaplan-Meier Analyse eine bessere Überlebensprognose, desto höhere maximal und Δ -Werte erreicht werden (z.B. mPAP bei Belastung > 35 mmHg [Median in der dichotomen Kaplan-Meier Überlebenskurve, Log-Rank Test $p < 0,002$, univariate Cox-Regressionsanalyse $p < 0,003$, AUC von ROC = 0,843]).

In bisher durchgeführten klinischen Untersuchungen und Studien mit invasiver und nichtinvasiver Belastungstestung konnten eine Vielzahl an prädiktiven Parametern der Mortalität von HFpEF-Patienten mit und ohne PH, HFmrEF- und HFrEF-Patienten sowie PH-Patienten herausgefunden werden, welche im weiteren Verlauf aufgezählt und behandelt werden. Eine Übersicht über diese und weitere hämodynamische prädiktive Parameter bzgl. der einzelnen Krankheitsbilder ist in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

So führt in den u.g. Studien ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck bei HFpEF-Patienten zur gesteigerten Mortalität [84] [134] [95] [21] [86] und zeigt bislang eine inverse Korrelation zwischen dem Vorhandensein der PH und der Überlebensprognose in diesen Kohorten auf. Die Koexistenz einer PH bei HFpEF-Patienten ist häufig und beträgt bis zu 83% [84] [52]. Weitere hämodynamische Parameter, die signifikant mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen, sind ein erhöhter PAWP, mPAP, PVR sowie eine erniedrigte pulmonal-arterielle Compliance (PAC) [130] [95] [142] [3] [47].

Diese Studien unterscheiden sich von ihren gesetzten Grenzwerten und Definitionen der jeweiligen Krankheitsbilder und dem damit selektierten Patientenkohorten sowie Studiendesign wie z.B. dem zusätzlichen Vorhandensein einer PH.

Melenovsky et al. kann in seiner Studie zeigen, dass eine (nicht invasiv gemessene) rechtsventrikuläre Dysfunktion der stärkste prädiktive Wert für die Mortalität von HFpEF-Patienten ist (HR 2,4, 95% KI: 1,6–2,6; $p = 0,0001$) [93]. Im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe zeigen sich der Cardiac Index und die HF in Ruhe bei den HFpEF-Patienten gleich. Die PAC ist geringer, PVR, TPG und PAP-Werte sind höher in der HFpEF-Kohorte [93].

In der Studie von Tampakakis et al. [142] stellt sich ein erhöhter TPG und PVR (HR 1,02; $p = 0,046$ und HR 1,11; $p = 0,002$) als prädiktiver Wert bezüglich einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit LHD und PH dar. Der DPG (HR 1,02; $p = 0,10$) weist in dieser Studie keine Signifikanz bezüglich der Mortalität auf.

Auch in den Studien von Rosenkranz et al. [130] und Miller et al. [95] geht ein Anstieg des mPAP, PAWP und PVR sowie eine Abnahme der PAC mit einer erhöhten Mortalität einher.

Hochrisikopatienten in der Studie von Miller [95] sind Patienten mit einem PVR > 4 WU, einem sPAP > 35 mmHg, einem PAWP > 25 mmHg sowie einer PAC < 2,0 ml/mmHg.

Das Patientenkollektiv in dieser Studie erreicht im Vergleich einen sPAP von $38,5 \pm 9,5$ mmHg in der Ruhemessung und $58,5 \pm 14,1$ mmHg bei Belastung, welcher mit einer Signifikanz in der univariaten Cox-Regressionsanalyse von $p = 0,014$ einhergeht und im dichotomen Log-Rank Test $p = 0,007$ erreicht.

In der Studie von Goliash et al. [47] sind sPAP, dPAP, mPAP, PVR, TPG und PAWP signifikant bezüglich der Mortalität und Morbidität von HFpEF-Patienten. Messpunkte in dieser Studie waren die Hospitalisierung und/oder Tod aufgrund eines kardialen Ereignisses. Die stärksten Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mortalität und Hospitalisierungsrate in dieser Studie einhergehen, sind eine reduzierte rechtsventrikuläre Funktion (nicht invasiv gemessen) (HR 6,62; 95% KI 3,12- 14,02; $p < 0,001$; AUC 0,63), ein erhöhter sPAP ([HR 1,55; 95% KI 1,15- 2,09; $p = 0,004$] Median 51, IQR [41-59]) mit einer AUC von 0,75 und ein erhöhter PAWP ([HR 1,51; 95% KI 1,09-2,08; $p = 0,012$] Median 19, IQR [16-23]) mit einer AUC von 0,68. Alle Patienten haben eine diagnostizierte HFpEF (Definition über invasive Messung und einem mPAWP > 12 oder LVEDP > 16 mmHg) [116].

Tabelle 4.1: Signifikante Parameter des Outcomes in anderen Studien

Parameter Outcome / Sterblichkeit	Weitere Ergebnisse	Definition	Studie
HFpEF			
sPAP \geq 48 mmHg, Mortalität \uparrow (nicht inv.)	83% wiesen eine PH auf, Unterscheidung mittels sPAP in HFpEF u. PAH	PH: sPAP \geq 35 mmHg (nicht inv.)	Lam et al. [84] keine Belastungstestung
sPAP \geq 48 mmHg, Mortalität \uparrow (nicht inv.)	sPAP starker Prädiktor der Mortalität	Framingham Criteria EF > 50%	Bursi et al. [21]
sPAP > 51 mmHg, PAWP > 19 mmHg (inv.), RV-Funktion \downarrow (nicht inv.), Mortalität \uparrow	Univ. Cox. Sig. des s,d,mPAP, PVR, PAC, PP	PAWP > 12 mmHg, EF > 50%	Goliasch et al. [47] keine Belastungstestung
PAWP > 12 mmHg, 2-fach erhöhtes Sterberisiko	PAWL > 25,5 mmHg/W/kg	EF > 50%, keine PAH	Dorfs et al. [30]
RV-Dysfunktion (nicht inv.), Mortalität \uparrow	81% haben eine PH, PAC \downarrow , PVR \uparrow , TPG \uparrow , PAP \uparrow in HFpEF-Patienten vs. Kontrollgruppe		Mohammed et al. [96] Melenovsky et al. [93]
HF < 70/min, Mortalität \downarrow	Ruhemessung	EF \geq 50%	Lam et al. [85]
HF \uparrow in Ruhe erhöht die kardiovaskuläre Mortalität u. Gesamtsterblichkeit (SR/kein VHF) Erhöhung um 5 Schläge/min [104], Mortalität \uparrow	Ergebnis unabh. von der LVEF o. Behandlung mit Betablockern	Gruppen nach LVEF in \leq 40 u. > 40% und in 3 Gruppen abh. von der HF (60, 72, 84/min)	Castagno et al. [24] Shang et al. [135] O'Neal et al. [104]
HFpEF + PH			
Ruhe PAC < 1,1ml/mmHg, Mortalität \uparrow	TPG, DPG sind nicht signifikant; PVR, HZV in univ. Cox sind sig.	nach D.P.	Al-Naamani et al. [3]
PH und PAWP \geq 25 mmHg, Mortalität \uparrow	36-83% PH [134] [86] Alter \geq 80, COPD, Belastungsdyspnoe	PH und HI nach D.P.	Leung et al. [86]
PH-LHD			
TPG \geq 9mmHg, PVR \geq 2 WU	DPG war nicht sig., keine Unterscheidung zw. Überlebende/Verstorbene möglich		Tampakakis et al. [142]
Reduzierte PAC mit 1 ml/mmHg, Mortalität \uparrow	Reaktive PH: Mortalität \uparrow Normwerte PAC 4,5 \pm 2,1 mL/mmHg, HFpEF	nach D.P. in Ipc / Cpc PH	Dragu et al. [31]
VO ₂ \downarrow (kein Grenzwert) zwischen 2 Kontrollgruppen, Mortalität \uparrow	Δ HR \downarrow geht mit einer geringeren Belastungstoleranz einher	Chron. HI-Patienten, 72% haben eine chronotrope Inkomp.	Witte et al. [162]
Chronotrope Inkomp. (CI) + inadäquate HF-Erholung, Mortalität \uparrow bei CI < 62%		HF-Erholung < 22/Schläge in 2 Min	Myers et al. [98] Khan et al. [74]
HFrfEF			
PVR > 4 WU, sPAP > 35 mmHg, PAWP > 25 mmHg, PAC < 2,0ml/mmHg	40-75% PH [95] [142] PAC, HZV, SV war niedriger in Patienten mit PH, erhöhter mPAP führt zur Mortalität \uparrow im Vergleich zu nicht PH-Patienten	EF \leq 40%	Miller et al. [95] keine Belastungstestung
PAC < 2,15 ml/mmHg, Mortalität \uparrow	Inverse Korrelation mit PVR, auch weiterhin prädiktiv bei normalem PVR		Pellegrini et al. [117]
HF Ruhe > 70/min, Mortalität \uparrow	Patienten mit KHK	Keine genaue Beschreibung der EF	Tardif et al. [145]
PH Gruppe chron. Thromb.			
sPAP Belastung > 30 mmHg, Mortalität \downarrow	RV-arterielles-Coupling wird verbessert sowie SV		Gruenig/Tiede et al. [51]
PAH			
Max. HF und Δ HF, Δ SMG-Strecke, Δ VO ₂ -Aufnahme		IPAH, Ausschluss anderer PH-Gründe n. D.P.	Groepenhoff et al. [49]
SV Ruhe, Δ HF Belastungskapazität (gemessen anhand SMG-Strecke) \uparrow	Schwere der Erkrankung, jedoch keine Sig. bzgl. der Mortalität	IPAH und PAH n. D.P.	Provencher et al. [123]
Max. VO ₂ -Aufnahme < 10,4 ml/kg/min und Max. RRsys < 120 mmHg, Mortalität \uparrow			Wensel et al. [159]
ILD			
Δ HF < 20 /min beim SMGT, Mortalität \uparrow	Δ HF \downarrow führt zur SMG-Strecke \downarrow , unabhängig vom Fitnesszustand oder PH		Holland et al. [66]

Bei HFpEF-Patienten zeigt sich zusätzlich eine Reduktion der max. VO_2 -Aufnahme sowie eine Beeinträchtigung der endogenen HZV-Generierung. Das Bestehen einer chronotropen Inkompetenz resultiert in einer Beeinträchtigung des relativen Anstiegs des Schlagvolumens und der HF [119] [15].

Die chronotrope Inkompetenz ist häufig vergesellschaftet mit einer Herzinsuffizienz und tritt gehäuft bei Patienten mit Einnahme von Betablockern auf. Schwere Verläufe und ausgeprägte Symptome bei Patienten mit Herzinsuffizienz gehen mit einer reduzierten Belastungstoleranz einher sowie reduzierter ΔHF und haben ein schlechteres Outcome [162].

Eine Beeinträchtigung der HF-Erholung kann auch bei Phan et al. festgestellt werden. Hier sind die HFpEF-Patienten im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe und Gruppe mit arterieller Hypertonie signifikant beeinträchtigt in der maximalen HF-Generierung unter Belastung sowie in der HF-Erholung und weisen eine chronotrope Inkompetenz auf [120].

Bei Myers et al. sind die chronotrope Inkompetenz und abnormale HF-Erholung beides prädiktive Werte der Mortalität [98]. Vor allem bei Herzinsuffizienzpatienten, die keine Betablocker nehmen, steigert das Vorhandensein der chronotropen Inkompetenz das Mortalitätsrisiko. In einer Studie von Khan et al. [74] zeigt sich, dass eine chronotrope Inkompetenz $< 62\%$ der APMHRR ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität ist, auch unabhängig von der Einnahme von Betablockern.

Die abnormale HF-Erholung nach Belastung und Korrelation mit einer eingeschränkten Belastungskapazität kann auch bei Gharacholou et al. festgestellt werden [45]. In der Studie stellt sich zusätzlich die diastolische Dysfunktion als unabhängiger Prädiktor einer adversen Belastungskapazität dar. Die geringste Belastungskapazität erreichen Patienten mit diastolischer Dysfunktion und beeinträchtigter HF-Erholung [45].

Die erhobenen Werte in dieser Arbeit zeigen, dass größere Absolutwerte bei Belastung sowie höhere Δ -Werte sich günstig auf die Überlebensprognose der Kohorte auswirken. In der Studie von Groepenhoff et al. [49] zeigen sich ebenfalls erhöhte Δ -Werte der HF, SMG-Strecke und VO_2 -Aufnahme signifikant mit einem verbesserten Outcome.

In der Studie von Provencher et al. zeigt sich eine Verbesserung der Belastungskapazität gemessen an der SMG-Strecke bei einer Verbesserung der chronotropen Reserve (ΔHF) sowie des mPAP/CI Slopes. Eine Verbesserung der Belastungskapazität

kann in dieser Studie nur durch die kardiopulmonale Hämodynamik unter Belastung und nicht in Ruhe herausgefunden werden [122]. In einer weiteren Studie von Provencher et al. [123] besteht eine Signifikanz der chronotropen Reserve sowie dem SV in Ruhe gemessen an der SMG-Strecke. Hier kann die Schwere der Erkrankung und des Krankheitsverlaufs abgeschätzt werden anhand der Belastungskapazität. Eine Beurteilung der Signifikanz bzgl. des Überlebens erfolgte jedoch nicht.

In der Studie von Borlaug et al. [13] zeigt sich in der Belastungstestung bei HFpEF-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Δ HF und Δ HZV signifikant verringert.

In der Studie von Holland et al. [66] zeigt sich ebenfalls, dass eine verminderte chronotrope Reserve (Δ HF) zu einer verminderten Gehstrecke im SMG-Test und verschlechterter Überlebensprognose führt.

Eine verminderte HF-Reserve bei Belastung geht mit erhöhten kardialen Ereignissen bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung einher [76]. Im Gegensatz dazu zeigt ein erhöhtes HZV oder SV jedoch nicht zwangsläufig eine Verbesserung der kardialen Funktionalität an [46]. So zeigen sich bei Hykowsky et al. [76] signifikant reduzierte Spitzenwerte des HZVs bei Belastung im Vergleich zwischen einer gesunden Kontrollgruppe ($7,6 \pm 0,2$ l/min) und HFpEF-Patienten ($6,3 \pm 0,2$ l/min), welches zusätzlich mit einer signifikant verminderten max. VO_2 -Aufnahme verbunden ist.

Eine verminderte max. VO_2 -Aufnahme $< 10,4$ ml/kg/min und ein systolischer Blutdruck < 120 mmHg bei Belastung gehen in der Studie von Wensel et al. [159] signifikant mit einer erhöhten Mortalität bzw. schlechteren 1-Jahres-Überlebensrate einher.

Unter maximaler aerober Belastung kann die max. VO_2 -Aufnahme bis auf das 4-fache gesteigert werden. Dies wird erreicht durch einen 2,2-fachen Anstieg der Herzfrequenz, 0,3-fachen Anstieg des Schlagvolumens und 1,5-fachen Anstieg der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Der Anstieg der HF macht dabei den stärksten Beitrag zur möglichen dauerhaften aeroben Belastung aus [58]. Während die diastolische Dysfunktion zur Rückwärtsstauung und pulmonalen Hypertonie führt, ist die reduzierte Belastungskapazität hauptsächlich im Zusammenhang mit der unzureichenden HZV-Generierung in Relation zur max. VO_2 -Aufnahme zu setzen [1]. Weitere Werte, die in der Studie von Abudiab et al. [1] signifikant zwischen der HFpEF- und Kontrollgruppe erscheinen, sind neben dem reduzierten Δ HZV bei

der HFpEF-Gruppe die $\Delta HF \downarrow$, $\Delta PAWP \uparrow$, $\Delta SV \downarrow$ und $\Delta EF \downarrow$. Weiterhin zeigt sich der mPAP unter Belastung im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht in der HFpEF-Kohorte [1]. Es wird geschlussfolgert, dass die Erhöhung der kardialen Füllungsdrücke und HZV-Steigerung bei Belastung zu einer verbesserten Belastungskapazität und Überlebensprognose in HFpEF-Patienten führt [1].

In dieser Arbeit findet sich keine Korrelation und Signifikanz des HZVs bei Belastung oder des $\Delta HZVs$ bzgl. des Überlebens. Jedoch bleibt das HZV deutlich unter 10 l/min bei Belastung (HZV Belastung $7,65 \pm 2,29$ l/min), welches bereits in der Studie von Kovacs et al. als inadäquate Belastungsreaktion bewertet wird [80].

Bei dem Vorliegen einer chronotropen Inkompetenz sind die zu geringe Steigerung der HF und die daraus resultierende beeinträchtigte adäquate Steigerung des HZVs ausschlaggebend. Nicht nur die maximale HF unter Belastung und Regeneration nach Belastung sind Prädiktoren des Überlebens, sondern auch eine erhöhte Ruhfrequenz ist verbunden mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit, ischämischen Herzerkrankungen, linksventrikulärer Dysfunktion und plötzlichem Herztod von asymptomatischen Patienten [71] [111] [37]. So ist eine Ruhfrequenz ≥ 70 /min bei HFREF-Patienten mit stabiler KHK und linksventrikulärer Dysfunktion mit einer erhöhten Mortalität und kardialen Hospitalisierungsrate verbunden [41] [145]. Bei HFpEF-Patienten zeigt sich ebenfalls, dass eine erhöhte Ruhfrequenz mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [85] [104] [24] [135] bzw. eine erniedrigte Ruhfrequenz mit einer verminderten Gesamtsterblichkeit verbunden ist.

Auch in dieser Studie zeigt sich eine signifikant verbesserte Überlebensprognose in der dichotomisierten univariaten Cox-Regression für die Herzfrequenz in Ruhe ≤ 73 Schläge pro Minute, welche ebenfalls in der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse und auch in den multivariaten Ansätzen der Cox-Regressionsanalyse signifikant bleibt.

4.2 MEHRWERT UND NUTZEN DER BELASTUNGSTESTUNG BEI PATIENTEN MIT HFPEF

Im Vergleich mit HFpEF-Patienten können HFREF-Patienten durch eine charakteristische Reduktion der EF und Dilatation der Ventrikel bereits in der Kardioechographie diagnostiziert werden. Bei HFpEF-Patienten ist die EF normwertig, mit konzen-

trischer LV-Vergrößerung sowie erhöhten LV enddiastolischen Drücken, bestehender LV-Relaxationsstörung, verminderter Füllungsrate und erhöhter Ventrikelsteifheit [165]. Wenn die hämodynamischen Druckwerte des kardiopulmonalen Systems deutlich erhöht sind und eine kardiopulmonale Stauung bereits in Ruhe vorliegt, ist auch das Krankheitsbild der HFpEF einfacher zu diagnostizieren [116]. Jedoch haben viele Patienten in frühen Stadien der HFpEF eine signifikante Belastungstoleranz bei fehlender oder nicht offensichtlicher Volumenüberlastung. Die invasive Messung der kardiopulmonalen Hämodynamik zeigt teilweise pathologisch erhöhte Füllungsdrücke, welche man klinisch und durch die vorherigen nicht-invasiven Untersuchungen nicht erwartet hätte [118]. Ebenso entwickeln Patienten, welche in Ruhe normale hämodynamische Messwerte und Druckverhältnisse aufweisen, unter der Belastungstestung pathologisch erhöhte Füllungsdrücke, die mit den Charakteristiken einer zugrundeliegenden HFpEF einhergehen [12]. Bislang ist die E/E'-Ratio der Grundstein in der nicht-invasiven Diagnostik der diastolischen Dysfunktion in Ruhe [116] [102].

Aufgrund der oft in Ruhe asymptomatischen Patienten ist die kardiopulmonale Belastungstestung als Volumenbelastung „fluid overload“ [39] [126] oder physiologische Belastungstestung [12] [88] während der RHK-Untersuchung dringend empfohlen. Hierdurch können mögliche Anpassungsstörungen des kardiopulmonalen Systems, wie z.B. die chronotrope Inkompetenz, festgestellt werden, welche wie bereits oben genannt ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität ist [20] [168]. Jedoch bedarf auch die invasive Belastungstestung weiterer Untersuchungen und Evaluation zur besseren Validität. Nicht alle Werte können verlässlich oder reproduzierbar bei Belastung gemessen werden, bzw. die Messung des PAWP ist bei Belastung technisch herausfordernd [137].

Borlaug et al. [12] zeigt in seiner Studie, dass eine Differenzierung zwischen NCD (non cardiac dyspnoe) und HFpEF-Patienten erst durch die Belastungstestung und die Messung der hämodynamischen Belastungsparameter erfolgen kann. Unter Ruhebedingungen haben beide Patientengruppen einen normalen PAWP ≤ 15 mmHg. Durch die Belastungstestung stellt sich der sPAP als hoch prädiktiver Wert zur Identifizierung der HFpEF-Gruppe dar (AUC = 0,99). Ein sPAP von ≥ 45 mmHg kann mit einer Sensitivität von 96% und Spezifität von 95% die HFpEF-Gruppe identifizieren bzw. demaskieren. In der Studie von Borlaug et al. [12] kann weiterhin aufgezeigt werden, dass durch einen erhöhten belastungsinduzierten Anstieg des mPAP,

(19 ± 4 mmHg in Ruhe auf 43 ± 7 mmHg bei Belastung in der HFpEF-Gruppe vs. 15 ± 4 mmHg in Ruhe und 23 ± 5 mmHg; $p = 0,0001$ bei Belastung in der NCD-Gruppe), HFpEF-Patienten von NCD-Patienten unterschieden werden können.

In der Nachbetrachtung können bereits Unterschiede in Ruhe bei noch hämodynamisch normalen Parametern zwischen der HFpEF- und NCD-Gruppe beobachtet werden. So sind in der HFpEF-Gruppe der sPAP, mPAP und PAWP sowie der PVRI und SVRI im Vergleich zur NCD-Gruppe erhöht. Jedoch ist es nicht möglich anhand dieser Parameter, der klinischen und radiologischen Untersuchung, der Echokardiographie und der Ruhemessung der hämodynamischen Parameter in der RHK-Untersuchung die HFpEF-Gruppe bereits in Ruhe zu demaskieren (AUC < 0,70 bzgl. der Untersuchungsmethoden ohne RHK-Belastungstestung).

Bei Tolle et al. [149] können durch die Belastungstestung PAH-Patienten frühzeitig erkannt werden, die einen grenzwertig normalen PAWP in Ruhe aufweisen (PAWP $15,0 \pm 2,4$ mmHg). Der mPAP, der in Ruhe bei $18,6 \pm 3,2$ mmHg liegt, steigt unter Belastung auf $36,6 \pm 5,7$ mmHg an und unterscheidet sich so signifikant von der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Auch hier ist die Einteilung nach Dana Point Kriterien anhand des PAWP zwischen PVH- und PAH-Patienten nicht eindeutig möglich.

Ähnlich zeigt sich die Situation in dieser Studienkohorte für die Ruhewerte des PAWP, bei der lediglich $n=13$ Patienten von $n=107$ Patienten anhand der Ruhewerte des PAWP > 15 mmHg in die Gruppe II nach Dana Point eingeteilt worden wären. Bereits Frost et al. [38] beschreibt in seiner Studie, dass Patienten mit HFpEF einen PAWP < 15 mmHg haben können sowie PAH-Patienten mit verschiedenen Komorbiditäten auch einen PAWP > 15 mmHg erreichen. Die Differenzierung zwischen einer bestehenden prä- und postkapillären PH ist nicht trivial und wie o.g. schließt ein PAWP < 15 mmHg eine bestehende Linksherzinsuffizienz nicht aus [108].

Robbins et al. [126] zeigt in seiner Studie, dass eine Belastungstestung mittels Volumengabe eine Missklassifikation zwischen PAH und PVH verhindern kann. Durch die Volumengabe können ca. 22% der ursprünglich als PAH-Patienten identifizierten, als PVH-Patienten reklassifiziert werden. In der Belastungstestung mittels Volumengabe zeigt sich ein signifikant höherer Anstieg des PAWP (PAWP: Ruhe 12 ± 2 mmHg, Belastung 19 ± 3 ; $p < 0,001$) [126].

In der Studie von Maor et al. [88] wird die Belastungstestung der RHK-Untersuchung zur Demaskierung und Unterscheidung von Patienten mit einer diastolischen Dys-

funktion genutzt. Hierbei kann gezeigt werden, dass nicht nur die Absolutwerte des PAWP von Ruhe und Belastung signifikant höher sind, als in den Vergleichsgruppen, sondern auch der Anstieg des PAWP (Δ PAWP) unter Belastung zur Demaskierung der HFpEF-Patienten führt. In der Studie von Dorfs et al. [30] zeigt sich, dass der Anstieg des PAWP unter Belastung signifikant mit einer schlechteren Überlebensprognose bei Patienten mit HFpEF verbunden ist. Ein steilerer Anstieg des PAWP bei Belastung (in dieser Studie gemessen anhand des PAWP bei maximaler Belastung und in Relation zur getretenen Wattzahl und Körpergewicht gesetzt (PCWL)) ist ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit unklarer Dyspnoe und normalen hämodynamischen Ruhewerten. Zusätzlich wird der PAWP > 12 mmHg in Ruhe als prädiktiver Wert der Mortalität benannt.

Auch hier kann, wie auch in der Studie von Herve et al. [57] gezeigt wird, ein normaler PAWP in Ruhe und ohne Durchführung einer Belastungstestung zur Missklassifikation und damit zu Konsequenzen im Therapieansatz und -verlauf führen. In weiteren Studien wird die Belastungsuntersuchung genutzt, um zwischen PAH und PH aufgrund von LHI zu unterscheiden. Hierbei werden grenzwertige PAWP-Werte zwischen 12-18 mmHg untersucht. Aufgrund der Heterogenität der Belastungsprotokolle und dem Leck eines altersbezogenen normalen Grenzwertes des PAWP, limitiert dies den PAWP als Entscheidungskriterium [89] zur Differenzierung zwischen den einzelnen Gruppen. Hoepfer et al. [64] postuliert ebenfalls in seiner Studie, dass man anhand des PAWP nicht zwischen prä- und postkapillärer PH unterscheiden kann, da dies abhängig vom Volumenstatus, intrathorakalen Druck, respiratorischer Druckveränderungen (Atmung) und technischer Probleme sowie Messfehler sei.

“ a normal PAWP does not rule out the presence of HFpEF ”

Hoepfer et al. [62]

Die singulären Messungen der ruhe- und belastungsabhängigen hämodynamisch relevanten Werte differieren und es werden weiterhin verschiedene Grenzwerte und Definitionen diskutiert, was das eigentliche Spektrum der Normwerte betrifft (pathologischer PAWP variiert bei Belastung zwischen 15-25 mmHg) [12] [87]. Und auch ein PAWP > 25 mmHg wird bei gesunden Probanden (zwischen dem 60.-80. Lebensjahr) und maximaler Belastung gemessen [163]. Trotz Belastung steigt der PAWP in unserer Patientenkohorte nur bei wenigen Patienten ($n=36$) > 15 mmHg

an und ist in unserer Gruppe kein prädiktiver Wert des Überlebens (PAWP Ruhe $p=0,04$ und PAWP Belastung $p = 0,102$ in der univariaten Cox-Regressionsanalyse). In anderen Studien können anhand der Dana Point Klassifikation HFpEF-Patienten von weiteren Kontrollgruppen durch die Belastungstestung demaskiert und unterschieden werden [149] [126] [38] [4].

Opitz et al. [110] postuliert in seiner Arbeit, dass die Grenzen zwischen PAH und HFpEF fließend sind und teilweise Mischformen aufweisen (HFpEF definiert als: $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ und $PAWP > 15\text{ mmHg}$, $EF > 45\%$ und Zeichen der diastolischen Dysfunktion).

In der Studie von Pandey et al. ist der PAWP bei gesunden Probanden unter maximaler Belastung nicht abhängig vom Lebensalter und liegt bei ca. $< 10\text{ mmHg}$ für alle Altersklassen. Veränderungen die im Alter bei gesunden Probanden auftreten sind hauptsächlich durch eine reduzierte chronotrope und inotrope Reserve mit reduzierte HF, reduziertem SV und HZV im Vergleich zu Jüngeren [115]. Jedoch steigen diese Werte unter Belastung in allen Altersgruppen deutlich an.

In der Studie von Wolsk et al. [163] wurde ebenfalls eine Belastungstestung bei gesunden Probanden durchgeführt im Alter von 20-80 Jahren. Es erfolgte die Unterteilung in drei Altersklassen. Die hämodynamischen Ruhewerte zeigten keinen relevanten Unterschied zwischen den Altersklassen. Jedoch konnte bei Belastung eine signifikante Erhöhung des mPAP in der Altersgruppe (60-80 Jahre) festgestellt werden mit Werten des mPAP $>39\text{ mmHg}$. Ebenfalls waren die Slope Werte des mPAP/HZV und des PAWP/HZV im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant erhöht. Die Ruhewerte des mPAP betragen $< 15\text{ mmHg}$ und des PAWP $< 9\text{ mmHg}$ unabhängig vom Geschlecht oder Alter. Unter Belastung stieg der PAWP $> 25\text{ mmHg}$ bei 30% der Probanden ≥ 60 Jahre an.

Bislang besteht eine gewisse Variabilität der Grenzwertdefinitionen des PAWP in Ruhe und bei Belastung. So werden in unterschiedlichen Studien unterschiedliche Grenzwerte zur Definition der HFpEF-Gruppe herangezogen. Zur Definition der HFpEF wird anhand eines PAWP zwischen $12\text{-}18\text{ mmHg}$ [12] [149] [4] [57] in Ruhe oder ein PAWP bei Belastung $\geq 25\text{ mmHg}$ [87] entschieden. Eine sichere Definition eines Grenzwertes des PAWP in Ruhe und bei Belastung existiert, wie oben bereits genannt, bislang nicht. Und so wird, um weiterhin zwischen prä- und postkapillärer PH unterscheiden zu können, ein Grenzwert von $PAWP \leq / > 15\text{ mmHg}$ empfohlen [121] [68].

Bei Santos et al. [132] beruht die Definition einer belastungsabhängigen PVH, neben dem PAWP, auf dem $\text{max. VO}_2 < 80\%$ des Soll-Wertes. Die Definition eines belastungsabhängigen PAWP ist deshalb interessant, um genauer differenzieren zu können, wodurch (Vasokonstriktion, Remodeling oder Rückwärtsstauung) der abnormale Druckanstieg im Lungenkreislauf zustande kommt [87].

Die isolierte Betrachtung der hämodynamischen Ruhewerte reicht nicht immer aus, um eine korrekte Diagnose der zugrundeliegenden Pathologie oder Differenzierung der Krankheitsbilder im Anfangsstadium korrekt heraus zu arbeiten. Dies scheint hauptsächlich bei vorangeschrittenem Krankheitsprozess möglich zu sein, dass hier die Betrachtung der Ruhewerte bereits ausreicht, um eine korrekte Diagnose stellen zu können (z.B. bei Patienten mit deutlicher Volumenbelastung und dekompensierter Herzinsuffizienz).

Zur frühzeitigen und korrekten Erkennung und Unterscheidung der Krankheitsbilder/Ätiologien sowie Einleitung therapierelevanter Behandlungen ist, neben den erhobenen hämodynamischen Parametern in der Belastungstestung, die Bildung von Slopes ein adäquates Mittel [87].

In der Studie von Eisman et al. [33] wird beschrieben, dass einzelne Messungen des PAWP, das Vorhandensein einer HFpEF nicht sicher identifizieren können. Es wird mit der Hypothese gearbeitet, dass belastungsabhängige Messungen des PAWP im Verhältnis zum HZV (Slope $\Delta\text{PAWP}/\Delta\text{HZV}$) HFpEF- von Nicht-HFpEF-Patienten unterscheiden können. Die Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden Probanden, hat einen Slope PAWP/HZV von $1,2 \pm 0,4$ mmHg/l/min, die HFpEF-Kohorte einen Slope von $3,4 \pm 1,9$ mmHg/l/min. Der Grenzwert für einen abnormalen Slope wurde in der Arbeit von Eisman et al. [33] ab > 2 mmHg/l/min definiert [34]. Weiterhin erlaubt der PAWP/HZV Slope am ehesten eine Unterteilung zwischen prä- und postkapillärer Genese [8]. Durch die Bildung des Slopes von PAWP/HZV ist somit eine frühe Erkennung von HFpEF-Patienten möglich und eine Vorhersage über die Belastungskapazität und das Outcome. Eine Einteilung in die HFpEF-Gruppe unter Ruhebedingungen und Messung des PAWP war in der Studie von Eisman et al. nicht möglich.

In dieser Arbeit, in der die HFpEF-Kohorte nicht anhand der PAWP-Werte eingeteilt wird, zeigt sich ein Slope PAWP/HZV von $4,08 \pm 13,44$ mmHg/l/min (nach aussor-

tieren der negativen Δ HZV-Werte ergibt sich bei $n=74$ ein Slope PAWP/HZV von $5,21 \pm 6,03$ mmHg/l/min. Jedoch besteht weiterhin keine Signifikanz im Überleben. Bei den verstorbenen Patienten in dieser Kohorte zeigt sich ein Slope PAWP/HZV von $6,67 \pm 7,1$ mmHg/l/min, korrigiert nach den negativen Δ HZV-Werten von $5,4 \pm 6,5$ mmHg/l/min. Es besteht bei beiden Ergebnissen keine Signifikanz mit dem Überleben. Ein signifikanter Anstieg des Slopes PAWP/HZV kommt entweder durch einen abnormen Anstieg des PAWP, durch einen inadäquaten Anstieg des HZVs bei Belastung, oder der Kombination aus beidem zustande. Die ausbleibende Signifikanz in dieser Studie kann aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums, dem Gesundheitsstatus (kardial kompensierte und diuretisch gut eingestellte Kohorte [130]) sowie der zugrundeliegenden Definition unserer Kohorte geschuldet sein.

Der Slope Δ mPAP/ Δ HZV wird ebenfalls als abnormal gewertet bei > 3 mmHg/l/min und zeigt in der Studie von Ho et al. [60] ein 2-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Hospitalisierung und Mortalität im Vergleich zu Patienten mit einem Slope mPAP/HZV ≤ 3 mmHg/l/min. Die Überlebensprognose nach der Definition des mPAP bei Belastung > 30 mmHg, kombiniert mit dem TPR > 3 WU und einer PH in Ruhe (definiert als mPAP > 20 mmHg) ist ähnlich der Überlebensprognose mit einem Slope mPAP/HZV > 3 mmHg/l/min. Der mPAP > 30 mmHg bei Belastung als alleiniges Kriterium zur Bestimmung der belastungsabhängigen PH zeigt vergleichbare Ergebnisse mit denen der Nicht-PH Gruppe in Bezug auf die Mortalität und ist somit für die Definition der belastungsabhängigen PH, alleine für sich genommen, nicht geeignet. Zusätzlich liegt die Hospitalisierungsrate bei einem Slope mPAP/HZV > 3 mmHg/l/min signifikant höher im Vergleich mit Nicht-PH und PH-Patienten. Seit 2022 ist die belastungsinduzierte PH in den ESC/ERS Guidelines wieder aufgenommen [68].

In der Studie von Herve et al. [57] wird zur Definition der belastungsabhängigen PH neben dem mPAP > 30 mmHg der TPR > 3 WU benutzt. Zusammen weisen beide Werte eine Sensitivität von 0,93 und Spezifität von 1 auf, welcher in der zuvor genannten Studie von Ho et al. [60] eine vergleichbare Prognose bzgl. der Mortalität und Inhospitalisierungsrate aufweist.

In dieser Kohorte fallen nahezu alle Patienten in die alte Definition der belastungsabhängigen PH mit einem TPR > 3 WU und mPAP > 30 mmHg. Diese Ergebnisse gehen in dieser Arbeit jedoch mit einer verbesserten Überlebensprognose einher. In der folgenden Abbildung 4.1 sind die verstorbenen und lebenden Patienten vermerkt. Die rot gestrichelte Linie ist der mPAP = 35 mmHg. In der 2ten Graphik ist der TPR = 3 WU als gestrichelte Linie dargestellt sowie die Grenzwerte des HZVs von 10 l/min und mPAP von 30 mmHg. Es besteht eine inadäquate Belastungsreaktion mit eingeschränkter HZV-Belastung < 10 l/min. Das HZV weist jedoch keine Signifikanz in der univariaten Cox-Regressionsanalyse auf.

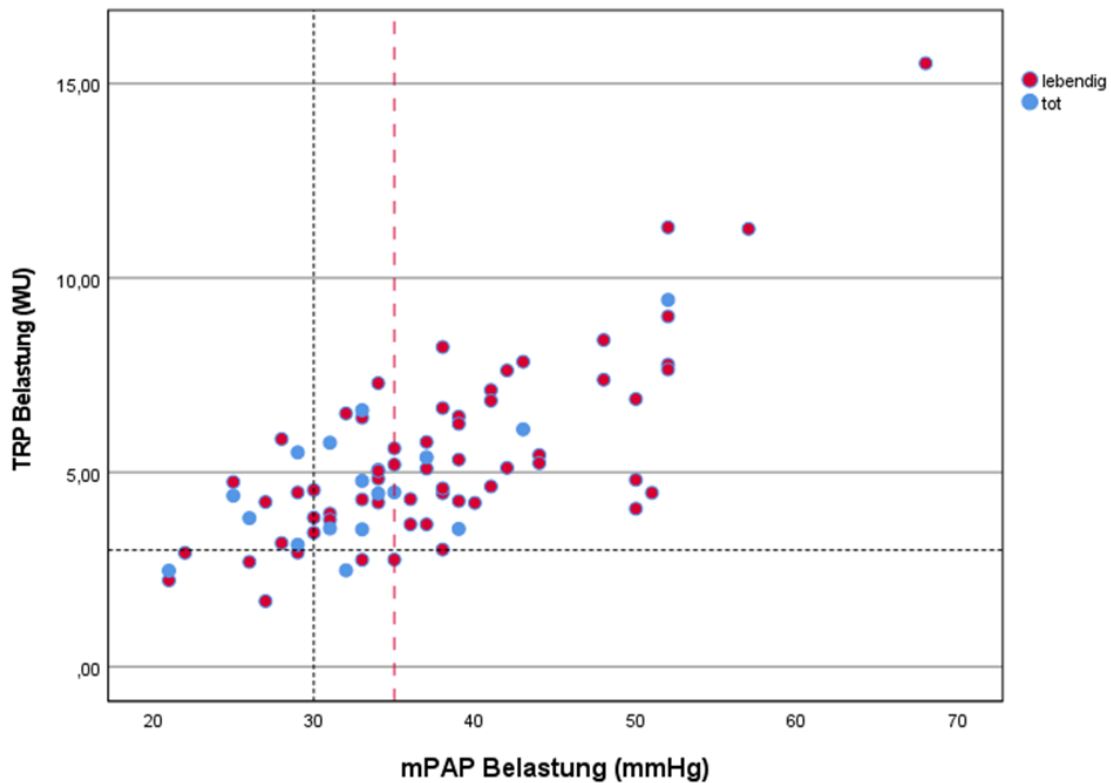


Abbildung 4.1: Aufgeführt ist die gesamte HFpEF-Kohorte bei Belastung. Auf der x-Achse ist der mPAP bei Belastung, y-Achse TPR bei Belastung. Die rot-gestrichelte Linie zeigt den mPAP von 35mmHg an, welcher in dieser Studie signifikant mit dem Überleben ist. Nahezu die gesamte Kohorte erreicht einen TPR > 3 WU bei Belastung. Die roten Punkte sind die Überlebenden, die blauen Punkte sind die Verstorbenen.

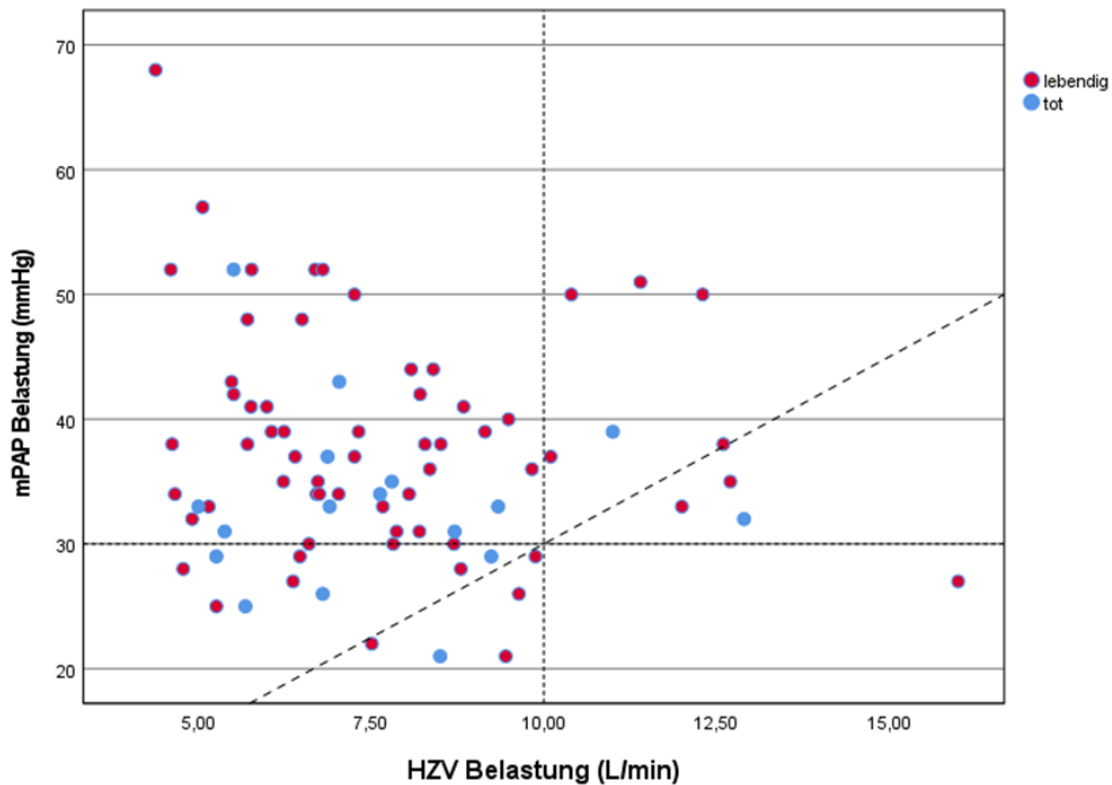


Abbildung 4.2: Zu sehen ist die gesamte HFpEF-Kohorte bei Belastung. Die x-Achse zeigt das HZV, die y-Achse den mPAP bei Belastung an. Die schrägverlaufende gestrichelte Linie ist der TPR = 3 WU. Weitere Markierungen sind das HZV von 10 l/min und der mPAP = 30 mmHg als Grenzwert für die belastungsabhängige PH.

Auch der TPR (mPAP/HZV) verändert sich unter Belastung und steigt in allen Altersgruppen an, bei gesunden Probanden jedoch nicht über 3 mmHg/l/min [87] [100] [28]. Der TPR korreliert bei Belastungswerten ≥ 3 mmHg/l/min mit einer schlechteren Belastungskapazität [101].

Weiterhin zeigt sich bei Kovacs et al. [79] ein Abfall des TPRs (mPAP/HZV) und des PVRs mit zunehmender Belastungsdauer. Ein initialer Anstieg und verspäteter Abfall des TPRs entsteht durch einen verspätet abfallenden linksventrikulären Füllungswiderstand und kann somit auf eine Linksherzinsuffizienz hinweisen, da es im Einklang mit den vorangegangenen Erkenntnissen der chronotropen Inkompetenz und dem inadäquaten Anstieg der HF, des SVs und dem HZV steht.

Prognostische Bedeutung bezüglich des 1-Jahresüberlebens besitzt der TPR in dieser Studie nicht. Der TPR verpasst knapp das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ bei Belastung in der univariaten Cox-Regressionsanalyse (TPR Ruhe $p = 0,1$, HR 0,749;

TPR Belastung $p = 0,058$, HR $0,736$; Δ TPR $p = 0,076$, HR $0,593$). Der TPR steigt in dieser Studie bei Belastung geringfügig an.

In der Studie von Lewis et al. [87] können Slopes (Δ mPAP/ Δ HZV) bei einer COPD-Kohorte mit manifester PH von $7,17 \pm 4,88$ mmHg/l/min und in der COPD-Kontrollgruppe ohne PH von $4,55 \pm 3,33$ mmHg/l/min ausfindig gemacht werden. Beide Kohorten weisen somit eine abnormale hämodynamische Belastungsreaktion auf. Bei Gorter et al. [48] werden 3 Gruppen in der Belastungstestung miteinander verglichen, Nicht-PH-Patienten, Ipc- und Cpc-PH-Patienten. Es kommt zu einem steileren Anstieg des mPAP und des PAWP in Bezug auf das HZV in der Cpc- und Ipc-Gruppe. Das HZV liegt, verglichen anhand der Leistung in Watt, signifikant geringer in der Cpc-HFpEF-Kohorte, als in den Gruppen der Nicht-PH und Ipc-PH-HFpEF-Kohorten. Durch die Belastungstestung kommt es zu pathophysiologischen Veränderungen in der PVD-HFpEF Gruppe, wie einer inadäquaten pulmonalarteriellen Vasodilatation und größerer Rechtsherzbelastung mit beeinträchtigter rechtsventrikulärer Reserve. Diese Mechanismen limitieren die Möglichkeit des Herzens, das Schlagvolumen und das HZV adäquat unter Belastung zu steigern und führen somit zu größeren Limitationen der aeroben Kapazität [48]. In Ruhe sind die HF, systemischen Blutdruckwerte und der atriale Druck annähernd in allen Gruppen gleich. Die Ergebnisse decken sich mit denen von Borlaug et al. [14] und Santos et al. [132], die eine Beeinträchtigung des maximalen HZVs, des Schlagvolumens [14]/Schlagvolumenindex [132] und der Chronotropie bei Patienten mit HFpEF und PVD haben. Die reduzierte Auswurfleistung des Herzens hemmt somit das O₂-Angebot und die aerobe Kapazität stärker, als die beeinträchtigte und geminderte Sauerstoffausschöpfung (eine abnormale pulmonalvaskuläre Belastungsantwort war nicht assoziiert mit dem max. VO₂) [132]. Weiterhin zeigt sich eine Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Reserve unter Belastung bei HFpEF-Patienten [14] [105], was zu einer konsekutiven Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks und höheren biventrikulären Füllungsdrücken führt. Eine gestörte pulmonale Vasodilatation und beeinträchtigte rechtsventrikuläre Funktion bei Belastung entstehen in der frühen Phase der HFpEF, bevor ein Anstieg des PVRs oder struktureller Umbau des rechten Ventrikels stattfindet [14]. In der Studie von Obokata et al. [105] korreliert der PAWP mit dem Symptom und Schwere der Dyspnoe sowie der NYHA-Klassifikation. Weiterhin gibt es eine inverse Korrelation zwischen PAWP und Atemzugvolumen (Vt), was die Hypothese aufstellen lässt, dass mit einer Reduzierung

des PAWP bei Belastung die Ventilation bei HFpEF-Patienten verbessert werden könnte und es zu einer Symptomverbesserung kommt. HFpEF-Patienten mit größerer maximaler PVR weisen zusätzlich ein größeres Totraumventilationsratio auf (VD/VT).

4.3 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DEN AKTUELLEN WISSENSSTAND

HFpEF ist ein Syndromkomplex mit verschiedenen Phänotypen und Komorbiditäten [56] [150]. Es gibt keine universell akzeptierte Definition der HFpEF [150]. Das Ziel ist eine umfassende hämodynamische Phänotypisierung des komplexen Krankheitsbildes der HFpEF zu erfassen und die HFpEF-Subgruppierungen zu verfeinern, um therapeutische Interventionen testen und adäquat beurteilen zu können [59].

Van Heerebeek et al. [56] beschreibt, dass die bisherigen Ergebnisse in HFpEF-Studien aus unvollständigem Verständnis der zugrundeliegenden HFpEF-Pathophysiologie, suboptimalen Studiendesigns, inadäquaten diagnostischen Kriterien und /oder statistischer Aussagekraft, der Patienten-Heterogenität und schlechtes Ansprechen von medikamentösen Therapien resultieren.

In dieser Studie entsteht durch die Definition der HFpEF mit einer Ejektionsfraktion $\geq 55\%$ und einem Cardiac Index (CI) $\geq 2,5$ eine Vorauswahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie kardial kompensiert und im Vergleich zu anderen Studien „gesünder“ sind. Der normwertige ZVD in Ruhe von $3,5 \pm 4,1$ mmHg ($p = 0,021$ in univariater Cox-Regression, HR = 0,876; $\text{Chi}^2 = 5,521$) sowie die normalen systemischen Blutdruckwerte (mRR = 90 ± 15 , sRR = 136 ± 21 , dRR = 69 ± 15) bestätigen die Annahme einer medikamentös gut eingestellten, kardial kompensierten und nicht volumentüberlasteten Patientenkohorte in Ruhe.

Dabei verpasst der RR_{sys} in Ruhe knapp das Signifikanzniveau mit $p = 0,052$ in der univariaten Cox-Regressionsanalyse. Die Ruhewerte der Überlebenden sind im Mittelwert (sRR: 138 ± 21 mmHg im Vergleich mit der Gruppe der Verstorbenen 125 ± 21 mmHg) erhöht. Ebenso bei Belastung liegen die systolischen RR-Werte höher als bei der Gruppe der Verstorbenen (169 ± 3 mmHg/ 158 ± 22 mmHg), jedoch nicht signifikant in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ($p = 0,178$). Die gebildeten Differenzwerte zeigen beim sRR ebenfalls keine Signifikanz.

Der diastolische RR bei Belastung ist mit einem $p = 0,023$, HR = 0,97, $\text{Chi}^2 = 5,283$ in der univariaten Cox-Regression signifikant und geht auch hier mit erhöhten Belastungswerten in der Gruppe der Überlebenden einher (87 ± 19 mmHg/ 72 ± 18 mmHg). Die Differenzwerte (Δ dRR: 15 ± 15 mmHg/ 9 ± 11 mmHg) des diastolischen RRs sind ebenfalls signifikant $p = 0,043$, HR = 0,953, $\text{Chi}^2 = 4,637$. Die Ruhewerte

hingegen sind nicht signifikant und zeigen sich in der Gruppe der Überlebenden geringfügig erhöht (70 ± 14 mmHg/ 65 ± 17 mmHg).

Beim mRR sind die Belastungswerte signifikant, mit $p = 0,012$ (112 ± 18 mmHg/ 97 ± 18 mmHg), während die Ruhe- und Differenzwerte des mRRs keine Signifikanz in der univariaten Cox-Regression aufweisen ($p = 0,09$ und $p = 0,085$). Diese sind dennoch im Vergleich zur Gruppe der Verstorbenen erhöht. Dies zeigt, dass in dieser Arbeit vor allem erhöhte Belastungswerte und Differenzwerte, auch des systemischen arteriellen Drucksystems, mit einer geringeren Mortalität einhergehen.

Die Steigerung hämodynamischer Belastungswerte, des systemischen sowie des pulmonalen Drucksystems, geht in unserer Arbeit mit einer signifikanten Verbesserung der 1-Jahres-Mortalität einher, allem voran die pulmonalarteriellen Drücke des mPAP bei Belastung und Δ mPAP sowie des dPAP und sPAP bei Belastung und dessen Differenzwerte.

Hierbei weist der mPAP bei Belastung eine Signifikanz von $p = 0,003$, HR = 0,893 auf mit erhöhten Belastungswerten bei den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen (38 ± 9 mmHg/ 33 ± 7 mmHg). Der Δ mPAP kommt auf eine Signifikanz von $p = 0,005$, HR = 0,907 in der univariaten Cox-Regression sowie auf ebenfalls erhöhte Differenzwerte (16 ± 8 mmHg/ 12 ± 5 mmHg). Gleiches zählt für die Belastungswerte des sPAP (60 ± 15 mmHg/ 53 ± 10 mmHg, $p = 0,014$) und Δ sPAP (24 ± 12 mmHg/ 17 ± 8 mmHg, $p = 0,023$) sowie des dPAP (23 ± 6 mmHg/ 18 ± 5 mmHg, $p < 0,000$) und Δ dPAP (11 ± 6 mmHg/ 7 ± 4 mmHg, $p = 0,005$).

Im Vergleich mit den oben aufgeführten Studien in Tabelle 4.1 stellt sich hier zunächst ein konträres Bild dar. Höhere Druckwerte des pulmonalen Systems sind in vielen Studien mit einer signifikant erhöhten Mortalität und schlechteren Überlebensprognosen verbunden, ebenso wie die Kombination aus HFpEF und PH.

In der Studie von Grünig und Tiede [51] kann jedoch gezeigt werden, dass Patienten unter Belastungstestung und echokardiographisch gemessenen sPAP, eine signifikant verbesserte Überlebensprognose haben, desto höher der gemessene Δ sPAP bei Belastung ist. Dies wird über die rechtsventrikuläre Funktion und der Steigerung des Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion bei Belastung [139] erklärt, wobei die rechtsventrikuläre Funktion entscheiden für das Outcome ist [153].

Solange das kardiopulmonale System in der Lage ist, höhere Drücke zu generieren, wirkt sich dies positiv auf die Überlebensprognose aus. Erst wenn eine adäquate Anpassung des kardiopulmonalen Systems an die Belastungsreaktion nicht mehr

gewährleistet werden kann, sind negative Auswirkungen auf das Überleben zu erwarten. In der Studie von Grünig und Tiede [51]¹¹⁴ haben Patienten mit erhöhtem Δ sPAP bei Belastung (HR 2,84) signifikant bessere Ergebnisse im SMGT, der VO_2/kg -Aufnahme (HR 2,56) und dem 1-, 3- und 4-Jahres-Überleben. Weiterhin kann eine Korrelation bezüglich dem Δ sPAP und der rechtsventrikulären Funktion nachgewiesen werden. Die Möglichkeit des rechten Ventrikels, erhöhte Drücke aufzubauen, hängt von dem rechtsventrikulären arteriellen Coupling und der Steigerung des SVs und der RVEF ab, ohne zu dilatieren [153]. Ein Anstieg des sPAP impliziert die Kapazität des rechten Ventrikels, trotz erhöhter Druckverhältnisse, ein größeres SV zu generieren, welches für eine erhaltene rechtsventrikuläre kontraktile Reserve spricht.

Es erfolgt somit eine adäquate Anpassung an die Belastung. Eine Verbesserung der kardiopulmonalen Funktion muss jedoch nicht zwangsläufig mit einer Erhöhung des HZVs und des SVs zusammenhängen [46], ebenso wie ein Verlust oder Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion (gemessen an der RVEF) verbunden mit einem schlechten Outcome sein kann, unabhängig von den Veränderungen des PVR [153].

In dieser Studie zeigt sich eine Steigerung der pulmonalen Druckwerte signifikant mit einer verbesserten Überlebensprognose. Zusätzlich besteht eine positive Korrelation des mPAP mit der HF bei Belastung und einem erhöhtem Δ HF. Der Δ SVI zeigt sich hingegen mit zunehmender Steigerung advers im Outcome und korreliert negativ mit dem mPAP bei Belastung. Dies heißt, dass in dieser Studie die Steigerung der pulmonalen Druckwerte unter Belastung relevanter ist zur Einschätzung der Überlebensprognose, als die Steigerung des SVs oder des SVIs.

Der mPAP korreliert in dieser Studie zusätzlich mit einer Steigerung des RVSWI und zwar in Ruhe, bei Belastung und der Differenzwerte, Δ RVSWI sowie der Belastungs- und Differenzwerte der HF. Auch der sPAP bei Belastung korreliert signifikant mit allen RVSWI-Werten (Ruhe: $p < 0,00$, $r = 0,451$, Belastung: $p < 0,00$, $r = 0,517$, Δ : $p = 0,004$, $r = 0,33$).

Die max. VO_2 -Aufnahme korreliert ebenfalls positiv mit dem RVSWI Belastung und Δ RVSWI, jedoch besteht keine Korrelation mit dem SV oder SVI.

Wie bereits zuvor genannt, sind die HF und Steigerung des HZVs hauptsächlich für die Steigerung der chronotropen Kompetenz anzunehmen und laut dieser Arbeit spielt die SVI, und damit die Generierung des SVs, eine untergeordnete Rolle. Auch

in anderen Studien geht hauptsächlich die Steigerung der HF bei Belastung und Δ HF mit einer verbesserten Belastungskapazität und Überlebensprognose einher [13] [49] [123] [66] [122] [76].

Eine Korrelation zwischen dem mPAP Belastung und den HZV-Werten oder HZV-Index-Werten besteht in dieser Arbeit nicht, ebenso wenig wie eine Signifikanz des HZVs und dem HZV-Index in der univariaten Cox-Regressionsanalyse.

Die max. VO_2 -Aufnahme zeigt eine positive Korrelation mit dem HZV-Index, wie auch in der Studie von Blumberg et al. [10], in der sich eine Korrelation zwischen HZV-Index-Belastung und der maximalen Sauerstoffaufnahme $r = 0,594$ und $p = 0,0001$ zeigt. Hier werden weitere Korrelationen getestet, max. VO_2 /mPAP-Ruhe (keine Korrelation, $r = -0,17$, $p = 0,32$) (ebenso in dieser Studie), max. VO_2 /HZV-Index-Ruhe (Korrelation $r = 0,49$, $p = 0,002$) und PVR-Ruhe (Korrelation $r = -0,41$, $p = 0,013$) sowie die Korrelation mit HZV-Index-Belastung und PVR-Belastung.

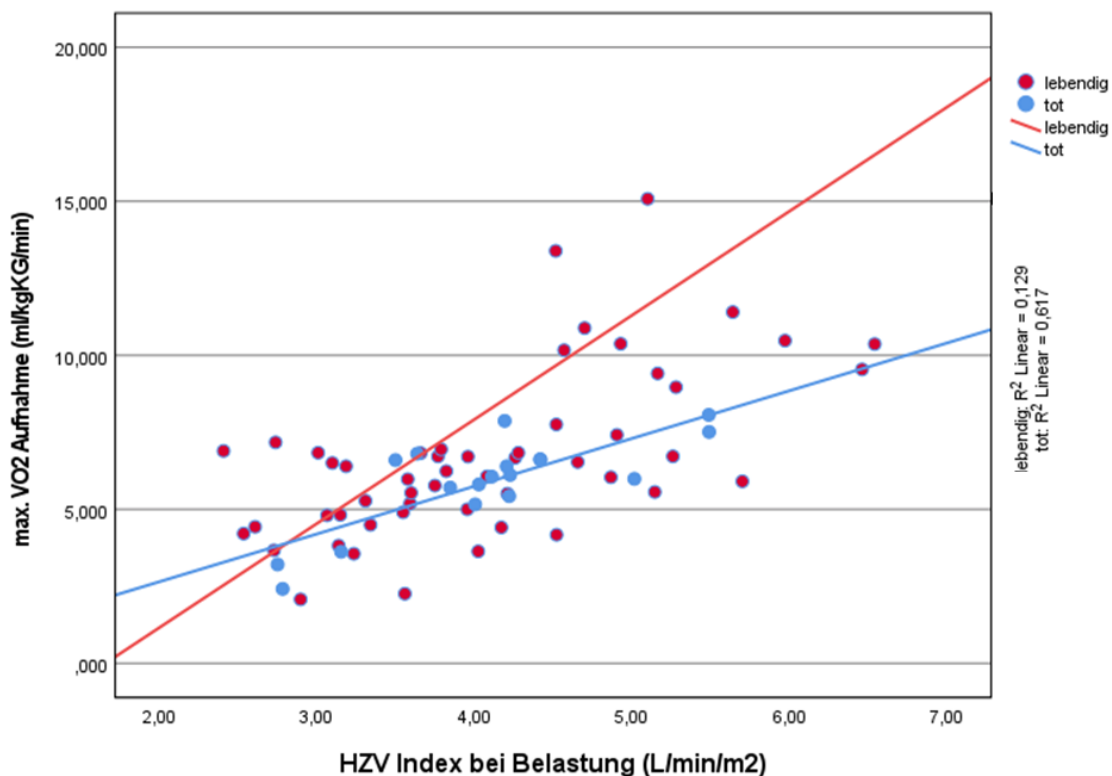


Abbildung 4.3: HZV-Index auf der x-Achse, max. VO_2 -Aufnahme auf der y-Achse, rot: lebendig, blau: verstorben; die Grafik bildet die Korrelation zwischen dem HZV-Index und dem max. VO_2 ab.

In dieser Arbeit zeigt sich ebenfalls eine Korrelation zwischen dem HZV-Index und der max. VO_2 /kgKG/min von $p = 0,002$ ($r = 0,358$), wobei weder VO_2 max./kgKG/min noch der HZV-Index eine Signifikanz mit dem Überleben aufweisen.

Die Ursachenforschung nach der zugrundeliegenden und limitierenden Pathophysiologie ist weiterhin essenziell und behandelt dabei krankheitsübergreifend auch die chronotrope Inkompetenz und endogene HF-Generierung. Die Studienlage zeigt, dass klinisch auffällige Patienten mit relevanten Symptomen in der Frühphase durch die RHK-Untersuchung mit rein singulärer Messung der hämodynamischen Ruhewerte oft nicht ausreichend ist. Das zugrundeliegende Krankheitsbild kann somit nicht adäquat zugeordnet oder die bestehende Pathologie und Pathophysiologie nicht richtig erkannt werden. Erst die Belastungstestung liefert weitere relevante Werte, die für die Differenzierung, Demaskierung und Diagnosestellung essenziell sind, und eine Unterteilung in die verschiedenen Ätiologien und Einleitung einer adäquaten Therapie ermöglichen.

Es bestehen in den verschiedenen Studien unterschiedliche prädiktive Parameter des Überlebens und somit auch vielschichtige Behandlungs- und Therapieansätze. Da, wie bereits oben genannt, das Krankheitsbild der HFpEF ein sehr heterogener Syndromkomplex ist, besteht bei HFpEF-Patienten nicht nur „der eine“ Pathomechanismus, der therapiert werden kann und muss, sondern eine Kombination aus pulmonalen und kardialen Beeinträchtigungen [47] sowie weiteren Komorbiditäten. So kann in der Studie von Naeije et al. [99] und Gerges et al. [44] ein deutlicher Unterschied zwischen der Cpc- und Ipc-PH in Bezug auf die Schwere der PH, erhöhten DPG, TPG und PVR sowie reduziertem PAC hergestellt werden. Die PAC ist hier die bestimmende Determinante, die mit einer schlechteren Überlebensprognose bei einer fortgeschrittenen PH einhergeht [156].

Hinzu kommt, dass die Symptome besonders am Anfang des Krankheitsbeginns hauptsächlich bei Belastung bestehen, weshalb eine Belastungstestung bei der RHK-Untersuchung als Standard gelten sollte. Eine Belastungstestung wird jedoch abhängig vom Verlauf und Schwere der jeweiligen Krankheit nicht immer möglich sein [51]. Dies kann verdeutlicht werden anhand einem Vergleich mit der Studie von Goliash et al. [47] und dieser Arbeit. Die Ruhewerte der Patienten bei Goliash et al. gleichen denen der Belastungswerte in dieser Arbeit, am ehesten aufgrund einer kardial dekompensierten und überwässerten Patientenkohorte mit vorangeschritte-

nem Krankheitsbild, weshalb auch eine Belastungstestung bei der Patientenkohorte von Goliash et al. nicht möglich ist.

In der Studie von Rosenkranz et al. [130] kann anhand eines Patienten mit Volumenüberlastung deutlich gemacht werden, wie nach erfolgter Diurese und kardialer Rekompensation die Ruheparameter (mPAP, PAWP) sich signifikant verändern, und nach bestehenden Definitionen nahezu normwertig sind. Dies zeigt auf, wie unbeständig das kardiopulmonale System ist, abhängig von multiplen Einflussfaktoren, die unsere Ergebnisse, Messungen und Messverfahren beeinflussen. Es sind Momentaufnahmen, die über die Einteilung des Patienten in die ein oder die andere Gruppe entscheiden. Um diese Einteilung so präzise wie möglich zu gestalten, ist eine Belastungstestung obligat. Dies wird in der Studie von Borlaug und Obokata et al. [17] untermauert, in der es in der Belastungstestung zu gravierenden Druckveränderungen kommt und dadurch auch zu einem verbesserten Verständnis der eigentlich zugrundeliegenden Pathologie.

Betrachtet man diese Patientenkohorte nach den gängigen Definitionen, würde, abgesehen von einer bestehenden diastolischen Compliancestörung und chronotropen Inkompetenz (welche jedoch nur durch eine Belastungstestung diagnostiziert werden kann), sowie beeinträchtigten HF-Reserve, rein hämodynamisch zunächst kein Hinweis auf eine HFpEF unter der Definition mit einem PAWP > 15 mmHg bestehen. Nach der Dana Point Klassifikation von 2013 und der damit zum Zeitpunkt der erhobenen Daten und durchgeführten Untersuchung und Belastungstestung bestehenden Definition, besteht bei 86 Patienten dieser Studie keine manifeste PH (mPAP in Ruhe \geq 25 mmHg), jedoch eine Borderline-PH mit einem grenzwertigen mPAP in Ruhe von 23 ± 5 mmHg.

Durch die Belastungstestung zeigt sich eine deutliche Beeinträchtigung in der Hämodynamik dieser Kohorte, die auch in anderen HFpEF-Kohorten nachzuvollziehen ist [48]: mit laut alter und neuer Definition bestehender belastungsabhängiger PH, gestörter HZV-Generierung, Vorliegen einer chronotropen Inkompetenz, systemisch und pulmonal-vaskulären Störungen gemessen durch den PVR und TPR sowie einem erhöhten PAWP/Slope.

Die Absolutwerte der PAC in Ruhe sind in dieser Arbeit bei den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen leicht erhöht, jedoch nicht signifikant in Bezug auf das Überleben und der univariaten Cox-Regressionsanalyse. Bei Belastung zeigt

sich in der Gruppe der Überlebenden ein deutlich größerer Abfall der PAC und damit größere Differenzwerte, während bei den Verstorbenen die Differenz deutlich geringer ist. Die Δ PAC verpasst in der univariaten Cox- Regressionsanalyse knapp das Signifikanzniveau mit $p = 0,055$. Größere Differenzwerte und erhöhte Belastungswerte gehen in dieser Arbeit in Richtung einer geringeren Mortalität. Die Absolutwerte zeigen Ähnlichkeit auf mit denen in der Studie von Gorter et al. [48].

Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) ist ein Hauptgrund kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Deshalb ist ein fundiertes Verständnis der pathophysiologischen Veränderungen von Nöten, um Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren und eine Behandlung der Erkrankung rechtzeitig einzuleiten. Die standardisierte RHK-Belastungsuntersuchung ist aufgrund der prädiktiven hämodynamischen Wertegenerierung bezüglich des Überlebens und der frühzeitigen Erkennung von HFpEF-Patienten und PH mit weitreichenden Konsequenzen in der Klassifikation und somit auch im Entscheidungsverhalten der Therapieplanung und des weiteren Krankheitsverlaufs empfohlen.

Die Übergänge zwischen prä- und postkapillärer PH sind fließend [17]. Die kardiopulmonale Belastungstestung kann hierfür ein adäquates Mittel zur besseren Differenzierung des hauptsächlich zugrundeliegenden Pathomechanismus sein.

Die o.g. Studien (s. Tabelle 4.1) unterscheiden sich in ihren Definitionen der zugrundeliegenden Krankheiten, der Messverfahren und der Schwere der Krankheitsausprägung und Symptome. Um so mehr müssen die Patientenkohorten aufgrund des vielfältigen Phänotyps genau definiert und abgegrenzt werden, um innerhalb dieser Gruppen weitere prädiktive Parameter des Überlebens herauszustellen, und die im Einzelnen bestehende führende Pathophysiologie besser verstehen und behandeln zu können.

Es muss also nicht der PAWP in Ruhe als entscheidendes Kriterium zur Definition der Linksherzinsuffizienz ausschlaggebend sein [64] (zumindest nicht in der Frühphase der Erkrankung oder bei einer kardiopulmonal gut eingestellten Patientenkohorte). Dennoch wird der PAWP in Ruhe bislang als relevantestes Entscheidungskriterium verwendet, um zwischen prä- und postkapillärer PH zu unterscheiden [17] [121] [68]. Entscheidend wäre eine Gesamtbetrachtung aller messbaren Parameter und Individualisierung und Phänotypisierung insbesondere bei HFpEF Patienten.

Diesbezüglich sollte die Belastungstestung im Rahmen der RHK-Untersuchung, sofern das der Gesundheitszustand des Patienten erlaubt, durchgeführt werden.

4.3.1 *Limitationen der Arbeit*

Diese Arbeit ist ein weiteres Puzzelstück bei Patienten mit Belastungsdyspnoe und bestehender HFpEF. Die hier dargestellten und abgebildeten Werte zeigen, dass erhöhte Belastungswerte nicht zwangsläufig mit einer schlechteren Überlebensprognose vergesellschaftet sein müssen, wie in den o.g. Studien (s. Tabelle 4.1), jedoch muss man die Patientenkohorte und deren Gesundheitszustand sowie die jeweils zugrunde liegenden Definitionen, anhand dessen die Einteilung erfolgte, genauer betrachten.

Ein direkter Vergleich dieser Arbeit mit weiteren Studien ist nicht möglich. Dies liegt unter anderem an der Definition der HFpEF-PH bzw. PH aufgrund von LHD, da diese nicht anhand des PAWP erfolgte. Die Gründe wurden im vorhergehenden Kapitel genauer betrachtet bzgl. der Aussagekraft und Grenzwerte des PAWP. Die Definition der HFpEF erfolgt in dieser Arbeit aufgrund des echokardiographischen Befundes und das Vorhandensein einer diastolischen Compliancestörung. Die EF beträgt $\geq 55\%$ und $CI > 2,5$ und stellt somit bereits eine aus kardiologischer Sicht gut eingestellte Kohorte dar. Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen der einzelnen Studienpopulationen bezüglich des Vorhandenseins der HFpEF (bei Belastung, $PAWP > 25$ mmHg, $mPAP > 30$ mmHg) und gleichzeitigem Vorhandensein einer PH in Ruhe ($mPAP \geq 25$ mmHg) sind gewisse Studienpopulationen schwerer erkrankt/betroffen als diese Patientenkohorte, wodurch direkte Vergleiche mit anderen Studien ebenfalls nicht möglich oder deutlich erschwert sind.

So weisen im Vergleich dazu andere Studien Ruhewerte auf, die in unserer Arbeit den Werten bei max. Belastung entsprechen (Bsp. Goliash et al. [47]).

Wie unterschiedlich die hämodynamischen Messwerte beim gleichen Patienten sein können bei intravasaler Volumenüberlastung und nach erfolgreicher diuretischer Therapie, zeigt Rosenkranz et al. [130]. Zudem zeigt die Belastungstestung an gesunden Patienten, dass in gewissen Altersklassen als pathologisch geltende Grenzwerte erreicht und überschritten werden können [59]. Zur korrekten Beurteilung der Messwerte eines Patienten gehören die Gesamtbetrachtung und differenzierte Interpretation hämodynamischer Werte in Ruhe und unter Belastung.

In dieser Studie kann die Todesursache nicht differenziert in kardiopulmonale Ereignisse oder Inhospitalisierungen unterschieden werden, sodass nur die Gesamterblichkeit herangezogen werden kann.

Der Beobachtungszeitraum in dieser Studie ist kurz und liefert nur valide Daten für die 1-Jahresmortalität. Gerade bei HFpEF-Patienten ist die Sterberate zu Beginn gering.

Aufgrund der Belastungsstufen des Bettfahrrads können nicht immer die sub-/maximalen Belastungswerte oder die aeroben/anaeroben Schwelle erreicht werden. Dies ist retrospektiv jedoch nicht mehr zu eruieren.

4.3.2 *Ausblick*

Die PH-HFpEF zeigt ein sehr heterogenen Syndromkomplex mit vielen unterschiedlichen Phänotypen und Schweregraden sowie Mischformen und unterschiedlichen Ausprägungen der HI und PH. In verschiedenen Studien konnte die Belastungstestung zur Differenzierung und Missklassifikation herangezogen werden. In Anderen konnten durch die Belastungstestung prädiktive Parameter des Überlebens herausgearbeitet werden. Die Belastungstestung hilft ebenfalls dabei, die physiologische Anpassung des kardiopulmonalen Systems besser zu verstehen. So können Norm- und Grenzwerte für die unterschiedlichen Ätiologien definiert werden. Auch in dieser Arbeit kann ein Mehrwert der Belastungstestung, durch die Gewinnung prädiktiver Parameter des Überlebens, festgestellt werden. Im Vergleich zu anderen Studien erscheinen die Ergebnisse zunächst kontrovers, da mit dem Erreichen höherer Belastungswerte oder Differenzwerte zwischen Belastung und Ruhe, eine verbesserte Überlebensprognose besteht. Diese Arbeit ist ein weiteres Puzzelstück zur Phänotypisierung dieses Krankheitsbildes. Schließlich sollte eine individualisierte Betrachtung der Patienten stattfinden, anstatt anhand singulärer Grenzwerte, die teilweise noch nicht ihre vollständige Validität bewiesen haben, Patienten in Gruppen und Therapiepfade zu unterteilen. Hierbei können unter anderem die Slope-Werte helfen, die mit Hilfe der Belastungstestung gebildet werden können. Dies wird auch in den aktuellen ESC Guidelines bzgl. des PAWP diskutiert. Der PAWP wird aufgrund der Abgrenzung zur PAH ≤ 15 mmHg gewählt. Dies liegt unter anderem daran, dass die meisten Studien und Medikamententestungen anhand dieser Einteilung bislang erfolgt sind. Der als Normwert bezeichnete PAWP liegt zwischen 5-12

mmHg [62]. Ebenso sind die belastungsabhängigen PAWP-Werte nicht standardisiert. Deshalb erfolgte die Einteilung unserer Patientenkohorte unabhängig von der bisherigen hämodynamischen Klassifikation nach Dana Point. Und dennoch kann in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Kohorte alle Kriterien einer HFpEF aufweist (s. Tabelle 3.7) ($mPAP/CO > 3$ WU, $PAWP/CO > 2$ WU, $mPAP$ Belastung > 30 mmHg, $TPR > 3$ WU). Die erhöhten Slope- und Belastungsparameter müssen nicht zwangsläufig mit einer erhöhten Mortalität oder Inhospitalisierungsrate einhergehen. Sie können jedoch helfen, die richtige Pathologie frühzeitig zu erkennen und bieten die Möglichkeit dementsprechend rechtzeitig eine adäquate Therapie einzuleiten. Deshalb sollte die Belastungstestung in der RHK-Untersuchung, soweit dies den Patienten von ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit möglich und zu zutrauen ist, standardisiert durchgeführt werden.

Durch die Belastungstestung können Werte gemessen und generiert werden, die eine Individualisierung der Patienten zulassen. Hierdurch kann die zugrundeliegende Pathologie differenzierter herausgearbeitet und früher identifiziert werden, gerade bei Patienten die sich nicht eindeutig durch die bislang festgesetzten Grenzwerte einteilen lassen. So können Patienten, trotz des heterogenen klinischen Bildes der HFpEF, besser verglichen werden, prädiktive Werte festgestellt und schließlich adäquate Therapien eingeleitet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

5.1 HINTERGRUND

HFpEF ist ein vielfältiger Syndromkomplex mit verschiedenen Phänotypen und Komorbiditäten [56] [150]. Die PH ist eine häufige Komplikation der HI und führt zur gravierenden Prognoseverschlechterung. Etwa 36–80% der HFpEF-Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens eine PH [84] [134] und 65–80% aller PH-Patienten liegt als Ätiologie eine Herzinsuffizienz zugrunde [130].

Eine Vielzahl an Studien untersucht prädiktive Parameter bzgl. des Überlebens sowie Werte zur Unterscheidung, Klassifizierung und genaueren Differenzierung zwischen den einzelnen Gruppen der PH und PVD in diesem teils sehr heterogenen Patientenkollekt.

In dieser Arbeit soll die Belastungstestung auf ihren Stellenwert und Mehrwert untersucht werden. Es stellten sich gerade die Belastungswerte und Differenzwerte des mPAPs, sPAPs und dPAPs als signifikant bzgl. dem Überleben dar.

5.2 METHODEN

Diese Arbeit hat das Ziel, den Stellenwert und Mehrwert der Belastungstestung während der RHK-Untersuchung zu untersuchen. Das Studiendesign sieht ein retrospektives Screening aller Patienten vor, die innerhalb des Zeitraums vom März 2003 bis Dezember 2012 eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Belastungstestung in der Spezialambulanz für PH der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Gießen durchlaufen haben. Anschließend wurden die Patienten mit einer diagnostizierten HFpEF, beurteilt anhand des echokardiographischen Befundes und unabhängig von den gemessenen hämodynamischen Ruhewerten, heraus selektiert. Hierdurch sollte eine Vorauswahl der Krankheitsausprägung/-schwere der Patientenkohorte vermieden werden. Anschließend wurden die hämodynamischen Ruhe-

und Belastungswerte der RHK-Untersuchung auf ihre Signifikanz in Bezug auf das Gesamtüberleben untersucht.

5.3 ERGEBNISSE

Die 107 eingeschlossenen HFpEF-Patienten in unserer Studie zeigen in der RHK-Untersuchung in Ruhe, nach der zu dieser Zeit geltenden Definition der PH, bei $n=84$ keinen Hinweis auf eine manifeste PH oder PVH. In der durchgeführten univariaten Cox-Regressionsanalyse sind die Belastungsparameter und Differenzwerte des mPAP, dPAP und sPAP signifikant. Hier zeigte der mPAP eine signifikant verbesserte 1-Jahres-Überlebensprognose bei Erreichen eines mPAP > 35 mmHg bei Belastung (Median in der dichotomen Kaplan-Meier-Überlebenskurve, Log-Rank-Test $p < 0,002$, univariate Cox-Regression $p < 0,003$, AUC von ROC = 0,843) oder einer Differenz des mPAP zwischen Belastung und Ruhe von > 15 mmHg. Die Slopes mPAP/HZV und PAWP/HZV sind in dieser Kohorte nach der aktuellen Studienlage pathologisch, weisen jedoch in dieser Arbeit keine Signifikanz bzgl. der Mortalität auf. Weiterhin konnten signifikante Assoziationen zwischen dem HZV-Index bei Belastung und der max. VO_2 -Aufnahme ($r = 0,358$, $p = 0,002$) sowie mPAP - RVSWI und sPAP - RVSWI (Ruhe: $p < 0,00$, $r = 0,451$, Belastung: $p < 0,00$, $r = 0,517$, Differenz: $p = 0,004$, $r = 0,33$) festgestellt werden. Insgesamt können im Vergleich zu anderen Studien mit gesunden Probanden deutliche Störungen der Hämodynamik aufgewiesen werden, wie einer belastungsabhängigen PH, gestörter HZV-Generierung, Vorliegen einer chronotropen Inkompetenz und systemisch und pulmonal-vaskulären Störungen gemessen durch den PVR und TPR sowie einem erhöhten PAWP-Slope.

5.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende retrospektive Arbeit zeigt auf, welchen Mehrwert und Relevanz die invasive Belastungstestung mittels RHK-Untersuchung besitzt. In der Belastungstestung können hämodynamische Parameter erhoben werden, die in dieser Arbeit und dieser Patientenkohorte signifikant für die 1-Jahresmortalität sind. Zusätzlich kann in anderen Studien eine Differenzierung der einzelnen Ätiologien besser vollzogen und Missklassifikationen vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit unklarer Belastungsdyspnoe und grenzwertigen oder normwertigen hämodyna-

mischen Ruhewerten. Zusätzlich bringt die Belastungstestung ein neues Verständnis über Norm- und Grenzwerte, die die Einteilung in die verschiedenen Ätiologien und Pathologien erlauben. Eine Individualisierung und Phänotypisierung der Patienten mit Hilfe der Slopes oder die Beurteilung einer chronotropen Inkompetenz wären ebenfalls ohne die Belastungstestung nicht ausreichend möglich. Es kann aufgezeigt werden, dass es auf die individuelle Betrachtung der Belastungswerte und auf das Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen ankommt sowie auf das zu behandelnde Patientenkontinuum.

Diese Arbeit zeigt zum einen, dass trotz in Ruhe normwertig geltende hämodynamische Ruhe- und teilweise auch Belastungswerte (z.B. der PAWP) in der individualisierten Betrachtung (s. Slopes) auf eine HFpEF hinweisen, die zuvor nur echokardiographisch nachgewiesen werden konnte. Zum anderen zeigt diese Arbeit, dass als pathologisch geltende Grenzwerte bei Belastung zu einem verbesserten Outcome führen können. Wichtig hierfür ist jedoch die genaue Einordnung und Gesamtbeurteilung der zu beurteilenden Patienten mit all ihren hämodynamischen Ruhe- und Belastungswerten. Nur so können die weiteren Norm- oder Grenzwerte für die jeweilige Ätiologie, insbesondere für HFpEF und PH, näher eingegrenzt und abgesteckt sowie individualisiert werden (z.B. für die jeweilige Altersklasse und Schweregrade der Erkrankung).

Die Belastungstestung, während der RHK-Untersuchung ist weiterhin fester Bestandteil aktueller Forschungen. Das Krankheitsbild der HFpEF und PH ist meist schwer voneinander zu trennen, sehr heterogen, komplex und gerade in den Anfangsstadien der Erkrankung nur unzureichend zu diagnostizieren.

Diesbezüglich benötigt es weitere prospektive Studien mit einer detaillierten kardioechographischen Diagnostik sowie einem generalisierten und standardisierten Belastungstestungsprotokoll der Rechtsherzkatheteruntersuchung (z.B. Position, Volumen/physiologische Belastungstestung, max./ submaximale Belastung, Stufen-/Rampenprotokoll).

SUMMARY

6.1 BACKGROUND

HFpEF is a multifaceted syndrome complex with various phenotypes and comorbidities [56] [150]. PH is a frequent complication of HF and leads to a serious deterioration in the prognosis. About 36-80% of HFpEF patients develop PH [84] [134] and 65-80% of all in the course of their lives Heart failure is the underlying etiology of PH patients [130].

A large number of studies examine predictive parameters with regard to survival as well as values for differentiation, classification and more precise differentiation between the individual groups of PH and PVD in this sometimes very heterogeneous patient clientele.

The aim of this study is to examine the significance and added value of stress testing. The stress values and differential values of the mPAP, sPAP and dPAP proved to be significant in terms of survival.

6.2 METHODS

The aim of this study is to examine the significance and added value of stress testing during right heart catheterization. The study design includes a retrospective screening of all patients who underwent right heart catheterization with stress testing in the special outpatient clinic for PH of the Medical Clinic II at the University Hospital Giessen between March 2003 and December 2012.

Subsequently, the patients with a diagnosed HFpEF, assessed on the basis of the echocardiographic findings and independent of the measured hemodynamic resting values, were selected. This was to avoid pre-selection of the disease severity of the patient cohort. Finally, the hemodynamic resting and exercise values of the RHK examination were examined for their significance in relation to overall survival.

6.3 RESULTS

Of the 107 HFpEF patients included in our study, $n=84$ showed no evidence of manifest PH or PVH in the RHK examination at rest, according to the definition of PH applicable at that time. During the univariate Cox regression analysis, the stress parameters and difference values of mPAP, dPAP and sPAP were significant. Here, the mPAP showed a significantly improved 1-year survival prognosis when reaching an mPAP > 35 mmHg during exercise (median in the dichotomous Kaplan-Meier survival curve, log-rank test $p < 0.002$, univariate Cox regression $p < 0.003$, AUC of ROC = 0.843) or a difference in mPAP between exercise and rest of > 15 mmHg. The slopes mPAP/CO and PAWP/CO are pathological in this cohort according to the current study situation, but show no significance with regard to mortality in this study. Furthermore, significant associations were found between the CO index during exercise and the maximum VO_2 uptake ($r = 0.358$, $p = 0.002$) as well as mPAP - RVSWI and sPAP - RVSWI (rest: $p < 0.00$, $r = 0.451$, exercise: $p < 0.00$, $r = 0.517$, difference: $p = 0.004$, $r = 0.33$). Compared to other studies with healthy subjects, significant disturbances in hemodynamics can be shown, such as exercise-dependent PH, impaired CO generation, the presence of chronotropic incompetence and systemic and pulmonary vascular disturbances measured by the PVR and TPR as well as an increased PAWP slope.

6.4 CONCLUSION

This retrospective study demonstrates the added value and relevance of invasive stress testing using the RHK examination. In the exercise test, hemodynamic parameters can be determined that are significant for 1-year mortality in this study and this patient cohort. In addition, other studies can better differentiate between individual etiologies and avoid misclassification, especially in patients with unclear exertional dyspnea and borderline or normal resting hemodynamic values. In addition, exercise testing provides a new understanding of normal and limit values that allow classification into the various etiologies and pathologies. Individualization and phenotyping of patients with the help of the slopes or the assessment of chronotropic incompetence would also not be sufficiently possible without exercise testing. It can be shown that it depends on the individual consideration of the stress

values and on the understanding of the underlying pathomechanisms as well as on the patient clientele to be treated.

On the one hand, this study shows that despite hemodynamic resting and sometimes also exercise values (e.g. PAWP) being considered normal at rest, individualized analysis (see Slopes) indicates HFpEF, which could previously only be detected by echocardiography. On the other hand, this study shows that threshold values that are considered pathological can lead to an improved outcome during exercise. However, the precise classification and overall assessment of the patients to be evaluated with all their hemodynamic resting and exercise values is important for this. Only in this way can the further standard or limit values for the respective aetiology, in particular for HFpEF and PH, be narrowed down, defined and individualized (e.g. for the respective age group and severity of the disease).

Stress testing during the RHK examination continues to be an integral part of current research. The clinical picture of HFpEF and PH is usually difficult to separate, very heterogeneous, complex and difficult to diagnose, especially in the early stages of the disease.

Therefore, further prospective studies with detailed cardioechographic diagnostics and a generalized and standardized stress test protocol for right heart catheterization (e.g. position, volume/physiological stress test, maximum/submaximum stress, step/ramp protocol) are required.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.1	Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie . . .	3
Tabelle 1.2	Kriterien zur Unterscheidung zwischen kardialer und pulmonaler Dyspnoe	14
Tabelle 1.3	Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association	15
Tabelle 1.4	Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz	17
Tabelle 3.1	Patientencharakteristik aufgeteilt in verschiedene Subgruppen	32
Tabelle 3.2	Lungenfunktionsparameter und O ₂ -Aufnahme des HFpEF-Kollektivs	34
Tabelle 3.3	Signifikante Parameter der 1-Jahresmortalität in der univariaten Cox-Regressionsanalyse	35
Tabelle 3.4	Univariate Cox-Regression der Quartile des mPAP-Belastung	38
Tabelle 3.5	Univariate Cox-Regression der Quartile SMGT-O ₂ -Sättigung	44
Tabelle 3.6	Variablen der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und AUC von ROC $\geq 0,726$.	56
Tabelle 3.7	Messwerte der RHK-Untersuchung in Ruhe und bei Belastung sowie deren Differenz- und Slope-Werte vom gesamten HFpEF-Patientenkollektiv	57
Tabelle 4.1	Signifikante Parameter des Outcomes in anderen Studien . .	62
Tabelle A.1	Patientencharakteristik	123
Tabelle A.2	Parameter Ruhe, Belastung, Differenzwerte	126
Tabelle A.3	Auswertung Überleben (Parameter Studienkollektiv)	130

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.1	Isolierte vs. kombinierte prä- und postkapilläre Erhöhung des mPAP und des TPG im Verhältnis zum PAWP bei Patienten mit Linksherzerkrankung	7
Abbildung 1.2	Algorithmus zur Unterscheidung zwischen PAH und PH mit Linksherzbelastung	10
Abbildung 3.1	Kreisdiagramm VHF bei der Patientenkohorte n=107	33
Abbildung 3.2	Kreisdiagramm KHK bei der Patientenkohorte n=107	33
Abbildung 3.3	Univariate Cox-Regressionsanalyse des mPAP-Belastung in Quartilen	37
Abbildung 3.4	Univariate dichotomisierte Cox-Regressionsanalyse des mPAP-Belastung	38
Abbildung 3.5	Kaplan-Meier Überlebenskurven des mPAP-Belastung	40
Abbildung 3.6	ROC des mPAP-Belastung	41
Abbildung 3.7	Dichotomisierte Kaplan-Meier Überlebenskurven des mPAP-Belastung	42
Abbildung 3.8	Univariate Cox-Regressionsanalyse der Quartile der SMG-O ₂ -Sättigung	44
Abbildung 3.9	Kaplan-Meier Überlebenskurven der SMGT-O ₂ -Sättigung	46
Abbildung 3.10	Univariate Cox-Regressionsanalyse des Δ mPAP in Quartilen	47
Abbildung 3.11	Univariate dichotomisierte Cox-Regressionsanalyse des Δ mPAP	48
Abbildung 3.12	Kaplan-Meier Überlebenskurven des Δ mPAP	49
Abbildung 3.13	AUC von ROC des Δ mPAP	50
Abbildung 3.14	Dichotomisierte Kaplan-Meier Überlebenskurven des Δ mPAP	51
Abbildung 3.15	Univariate Cox-Regressionsanalyse der Quartile der HF in Ruhe	54
Abbildung 3.16	Dichotomisierte Kaplan-Meier Überlebensanalyse der HF in Ruhe	55
Abbildung 3.17	Kaplan-Meier Überlebenskurven der chronotropen In-/ Kompetenz	58

Abbildung 4.1 mPAP und TPR bei Belastung 72

Abbildung 4.2 HZV und mPAP Belastung 73

Abbildung 4.3 HZV-Index und max. VO₂-Aufnahme 79

LITERATUR

- [1] Muaz M. Abudiab, Margaret M. Redfield, Vojtech Melenovsky, Thomas P. Olson, David A. Kass, Bruce D. Johnson und Barry A. Borlaug. „Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction“. In: *European Journal of Heart Failure* 15.7 (2013), S. 776–785. ISSN: 13889842. DOI: [10.1093/eurjhf/hft026](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft026). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857919/#HFT026C1>.
- [2] Cardiology Aepc, International Society, Simon Gibbs Uk, Adam Torbicki Poland, Andrew Peacock, Anton Vonk, Marco Matucci, Theresa Mcdonagh und Marius Hoeper. „2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“. In: *European Heart Journal* (2015), ehv317. ISSN: 0195-668X. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317). URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv317>.
- [3] Nadine Al-Naamani, Ioana R. Preston, Jessica K. Paulus, Nicholas S. Hill und Kari E. Roberts. „Pulmonary arterial capacitance as an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction“. In: *JACC: Heart Failure* 3.6 (2015), S. 467–474. ISSN: 22131779. DOI: [10.1016/j.jchf.2015.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.01.013).
- [4] Mads J. Andersen, Thomas P. Olson, Vojtech Melenovsky, Garvan C. Kane und Barry A. Borlaug. „Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure.“ In: *Circulation. Heart failure* 8.1 (2015), S. 41–8. ISSN: 1941-3297. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342738>.
- [5] Stefan D. Anker u. a. „Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction“. In: *New England Journal of Medicine* 385.16 (2021), S. 1451–1461. ISSN: 0028-4793. DOI: [10.1056/nejmoa2107038](https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038).
- [6] Muhammad Asrar, Vivek Mutha, Nima Rudd, David L. Hare und Chiew Wong. „Heart failure with preserved ejection fraction - unwinding the diagnosis mystique“. In: *American Journal of Cardiovascular Disease* 4.3 (2014), S. 100–113. ISSN: 2160-200X.

- [7] Robyn J. Barst, Michael McGoon, Adam Torbicki, Olivier Sitbon, Michael J. Krowka, Horst Olschewski und Sean Gaine. „Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43.12 SUPPL. (2004), S40–S47. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2004.02.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.032). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.032>.
- [8] Robert F. Bentley, Madeleine Barker, Sam Esfandiari, Stephen P. Wright, Felipe H. Valle, John T. Granton und Susanna Mak. „Normal and Abnormal Relationships of Pulmonary Artery to Wedge Pressure During Exercise“. In: *Journal of the American Heart Association J Am Heart Assoc* 9 (2020), S. 16339. DOI: [10.1161/JAHA.120.016339](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016339). URL: [https://www.ahajo](https://www.ahajournal.org).
- [9] R. Sacha Bhatia, Jack V. Tu und Douglas S. Lee. „Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study“. In: *The New England Journal of Medicine* 355 (2006), S. 260–269. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051530>.
- [10] F. C. Blumberg, M. Arzt, T. Lange, S. Schroll, M. Pfeifer und R. Wensel. „Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension“. In: *European journal of heart failure* 15.7 (Juli 2013), S. 771–5. ISSN: 1879-0844. DOI: [10.1093/eurjhf/hft044](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft044). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23507788> <http://eurjhf.oxfordjournals.org/content/early/2013/03/17/eurjhf.hft044.full.pdf>.
- [11] Attila Borbély, Jolanda Van Der Velden, Zoltán Papp, Jean G.F. Bronzwaer, Istvan Edes, Ger J.M. Stienen und Walter J. Paulus. „Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure“. In: *Circulation* 111.6 (2005), S. 774–781. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/01.CIR.0000155257.33485.6D](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155257.33485.6D).
- [12] B. A. Borlaug, R. A. Nishimura, P. Sorajja, C. S. Lam und M. M. Redfield. „Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction.“ In: *Circ Heart Fail* 3.5 (Sep. 2010), S. 588–95. ISSN: 1941-3297. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701). URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3048586&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- [13] Barry A. Borlaug. „Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Circulation Journal* 78.1 (2014), S. 20–32. ISSN: 13469843. DOI: [10.1253/circj.CJ-13-1103](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1103).
- [14] Barry A. Borlaug, Garvan C. Kane, Vojtech Melenovsky und Thomas P. Olson. „Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction“. In: *European Heart Journal* 37.43 (2016), S. 3294–3302. ISSN: 15229645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw241](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241).
- [15] Barry A. Borlaug, Carolyn S.P. Lam, Véronique L. Roger, Richard J. Rodeheffer und Margaret M. Redfield. „Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.5 (2009), S. 410–418. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.013).
- [16] Barry A. Borlaug, Vojtech Melenovsky, Stuart D. Russell, Kristy Kessler, Karel Pacak, Lewis C. Becker und David A. Kass. „Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction“. In: *Circulation* 114.20 (2006), S. 2138–2147. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745).
- [17] Barry A Borlaug und Masaru Obokata. „Is it time to recognize a new phenotype? Heart failure with preserved ejection fraction with pulmonary vascular disease“. In: *European Heart Journal* 38.38 (2017), S. 2874–2878. ISSN: 0195-668X. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx184](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx184).
- [18] Barry A. Borlaug, Thomas P. Olson, Carolyn S. P. Lam, Kelly S. Flood, Amir Lerman, Bruce D. Johnson und Margaret M. Redfield. „Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction“. In: *JAC* 56.11 (2010), S. 845–854. ISSN: 0735-1097. DOI: [10.1016/j.jacc.2010.03.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.077). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.077>.
- [19] Barry A. Borlaug und Walter J. Paulus. „Heart failure with preserved ejection fraction : pathophysiology , diagnosis , and treatment“. In: *European Heart Journal* (2011), S. 670–679. DOI: [10.1093/eurheartj/ehq426](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426).
- [20] Peter H. Brubaker und Dalane W. Kitzman. „Chronotropic Incompetence“. In: *Circulation* 123.9 (2011), S. 1010–1020. ISSN: 0009-7322. DOI: [10.1161/circulationaha.110.940577](https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.940577).

- [21] Francesca Bursi, Sheila M. McNallan, Margaret M. Redfield, Vuyisile T. Nkomo, Carolyn S. P. Lam, Susan A. Weston, Ruoxiang Jiang und Véronique L. Roger. „Pulmonary Pressures and Death in Heart Failure. A Community Study“. In: *JAC: Journal of the American College of Cardiology* 59.3 (2013), S. 222–231. ISSN: 0735-1097. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.06.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.076). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.076>.
- [22] Francesca Bursi, Susan A. Weston, Margaret M. Redfield, Steven J. Jacobsen, Ryan A. Meverden und Véronique L. Roger. „Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community“. In: *JAMA* 296.18 (2006), S. 2209–2216. DOI: [10.1001/jama.296.18.2209](https://doi.org/10.1001/jama.296.18.2209).
- [23] R. M. Califf u. a. „A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST)“. In: *American Heart Journal* 134.1 (1997), S. 44–54. ISSN: 00028703. DOI: [10.1016/S0002-8703\(97\)70105-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(97)70105-4).
- [24] Davide Castagno, Hicham Skali, Madoka Takeuchi, Karl Swedberg, Salim Yusuf, Christopher B. Granger, Eric L. Michelson, Marc A. Pfeffer, John J.V. McMurray und Scott D. Solomon. *Association of Heart Rate and Outcomes in a Broad Spectrum of Patients With Chronic Heart Failure*. 2012. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.12.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.044).
- [25] Michelle M. Y. Chan und Carolyn S. P. Lam. „How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die?“ In: *European Journal of Heart Failure* 15.6 (2013), S. 604–613. ISSN: 13889842. DOI: [10.1093/eurjhf/hft062](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft062).
- [26] Paul D. Chantler, Edward G. Lakatta und Samer S. Najjar. „Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise“. In: *Journal of Applied Physiology* 105.4 (2008), S. 1342–1351. ISSN: 15221601. DOI: [10.1152/jappphysiol.90600.2008](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90600.2008).
- [27] Denis Chemla, Isabelle Antony, Yves Lecarpentier und Alain Nitenberg. „Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans“. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285 (2003), S. 614–620. DOI: [10.1152/ajpheart.00823.2002](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00823.2002). - The. URL: www.ajpheart.org.

- [28] Luiza H. Degani-Costa, Barbara Leverage, Subba R. Digumarthy, Aaron S. Eisman, R. Scott Harris und Gregory D. Lewis. „Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease“. In: *European Respiratory Journal* 46.3 (2015), S. 738–749. ISSN: 0903-1936. DOI: [10.1183/09031936.00191014](https://doi.org/10.1183/09031936.00191014). URL: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00191014>.
- [29] Marco Giuseppe Del Buono, Leo Buckley und Antonio Abbate. „Primary and Secondary Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction“. In: *American Journal of Cardiology* 122.9 (2018), S. 1578–1587. ISSN: 18791913. DOI: [10.1016/j.amjcard.2018.07.012](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.012).
- [30] Stephan Dorfs, Wolfgang Zeh, Willibald Hochholzer, Nikolaus Jander, Rolf Peter Kienzle, Burkert Pieske und Franz Josef Neumann. „Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction“. In: *European Heart Journal* 35.44 (2014), S. 3103–3112. ISSN: 15229645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu315](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu315).
- [31] Robert Dragu, Shmuel Rispler, Manhal Habib, Haitham Sholy, Haim Hammerman, Nazzareno Galie und Doron Aronson. „Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension“. In: *European Journal of Heart Failure* 17.1 (2015), S. 74–80. ISSN: 18790844. DOI: [10.1002/ejhf.192](https://doi.org/10.1002/ejhf.192).
- [32] D. Dumitrescu und S. Rosenkranz. „Bedeutung der Spiroergometrie in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie“. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133.06 (2008), S. 176–179. ISSN: 0012-0472. DOI: [10.1055/s-0028-1091232](https://doi.org/10.1055/s-0028-1091232). URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1091232>.
- [33] Aaron S. Eisman u. a. „Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure“. In: *Circulation: Heart Failure* 11.5 (2018), S. 1–9. ISSN: 1941-3289. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750). URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750>.
- [34] Sam Esfandiari, Stephen P. Wright, Jack M. Goodman, Zion Sasson und Susanna Mak. „Pulmonary Artery Wedge Pressure Relative to Exercise Work

- Rate in Older Men and Women“. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise* 49.7 (2017), S. 1297–1304. ISSN: 15300315. DOI: [10.1249/MSS.0000000000001227](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001227).
- [35] James C. Fang u. a. „World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult – a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation.“ In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 31.9 (Sep. 2012), S. 913–33. ISSN: 1557-3117. DOI: [10.1016/j.healun.2012.06.002](https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.06.002). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884380>.
- [36] Gregg C. Fonarow, Wendy Gattis Stough, William T. Abraham, Nancy M. Albert, Mihai Gheorghiade, Barry H. Greenberg, Christopher M. O’Connor, Jie Lena Sun, Clyde W. Yancy und James B. Young. „Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 50.8 (2007), S. 768–777. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2007.04.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064). URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109707017639>.
- [37] Kim Fox, Ian Ford, P. Gabriel Steg, Michal Tendera, Michele Robertson und Roberto Ferrari. „Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial“. In: *The Lancet* 372.9641 (2008), S. 817–821. ISSN: 01406736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)61171-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61171-X).
- [38] Adaani E. Frost, Harrison W. Farber, Robyn J. Barst, Dave P. Miller, C. Gregory Elliott und Michael D. McGoon. „Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: Insights from the REVEAL registry“. In: *Chest* 143.1 (2013), S. 185–195. ISSN: 00123692. DOI: [10.1378/chest.11-1387](https://doi.org/10.1378/chest.11-1387).
- [39] Naoki Fujimoto, Barry a. Borlaug, Gregory D. Lewis, Jeffrey L. Hastings, Keri M. Shafer, Paul S. Bhella, Graeme Carrick-Ranson und Benjamin D. Levine. „Hemodynamic responses to rapid saline loading: The impact of age, sex, and heart failure“. In: *Circulation* 127.1 (Jan. 2013), S. 55–62. ISSN: 1524-4539. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302). URL: <http://www.pubmedcentral>.

- nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3549554&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
- [40] Nazzareno Galiè, Vallerie V. McLaughlin, Lewis J. Rubin und Gerald Simonneau. „An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension“. In: *European Respiratory Journal* 53.1 (2019), S. 0–3. ISSN: 13993003. DOI: [10.1183/13993003.02148-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018). URL: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>.
- [41] Nazzareno Galiè, Massimiliano Palazzini und Alessandra Manes. „Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses.“ In: *European heart journal* 31.17 (Sep. 2010), S. 2080–6. ISSN: 1522-9645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehq152](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq152). URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2930983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [42] Nazzareno Galiè u. a. „2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“. In: *European Heart Journal* 37.1 (2016), S. 67–119. ISSN: 0195-668X. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317). URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv317>.
- [43] Christian Gerges, Mario Gerges, Marie B. Lang, Yuhui Zhang, Johannes Jakowitsch, Peter Probst, Gerald Maurer und Irene M. Lang. „Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: A predictor of prognosis in out-of-proportion pulmonary hypertension“. In: *Chest* 143.3 (März 2013), S. 758–766. ISSN: 1931-3543. DOI: [10.1378/chest.12-1653](https://doi.org/10.1378/chest.12-1653). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580984>.
- [44] Mario Gerges, Christian Gerges, Anna-Maria Pistritto, Marie B. Lang, Pia Trip, Johannes Jakowitsch, Thomas Binder und Irene M. Lang. „Pulmonary Hypertension in Heart Failure Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192 (2015), S. 1234–1246. DOI: [10.1164/rccm.201503-05290C](https://doi.org/10.1164/rccm.201503-05290C). URL: www.atsjournals.org.
- [45] S. Michael Gharacholou, Christopher G. Scott und Barry A. Borlaug. „Relationship between diastolic function and heart rate recovery after symptom-

- limited exercise“. In: *Journal of Cardiac Failure* 18.1 (2012), S. 34–40. DOI: [10.1016/j.cardfail.2011.09.010](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.09.010).
- [46] Reda E. Girgis. „Predicting long-term survival in pulmonary arterial hypertension: More than just pulmonary vascular resistance“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58.24 (2011), S. 2520–2521. ISSN: 15583597. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.09.018](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.018).
- [47] Georg Goliash u. a. „Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of Myocardial Structure and Right Ventricular Performance“. In: *Plos One* 10.7 (2015), e0134479. ISSN: 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0134479](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134479). URL: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0134479>.
- [48] Thomas M. Gorter, Masaru Obokata, Yogesh N.V. Reddy, Vojtech Melenovsky und Barry A. Borlaug. „Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease“. In: *European Heart Journal* 39.30 (2018), S. 2825–2835. ISSN: 15229645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy331](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy331).
- [49] Herman Groepenhoff und Anton Vonk Noordegraaf. „Prognostic relevance of changes in exercise test in PAH“. In: *Plos One* 8 (2013). DOI: [10.1371/journal.pone.0072013](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072013). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3764059/>.
- [50] E. Grünig u. a. „Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010“. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 135.September (Okt. 2010), S67–S77. ISSN: 1439-4413. DOI: [10.1055/s-0030-1263314](https://doi.org/10.1055/s-0030-1263314). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20862623>.
- [51] E. Grünig u. a. „Assessment and Prognostic Relevance of Right Ventricular Contractile Reserve in Patients With Severe Pulmonary Hypertension“. In: *Circulation* 128.18 (2013), S. 2005–2015. ISSN: 0009-7322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573). URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573>.
- [52] Marco Guazzi, Mardi Gomberg-Maitland und Ross Arena. „Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction“. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 34.3 (2015), S. 273–281. ISSN: 10532498. DOI:

- 10.1016/j.healun.2014.11.003. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249814014363>.
- [53] Marco Guazzi, Marco Vicenzi, Ross Arena und Maurizio D. Guazzi. „Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study“. In: *Circulation* 124.2 (2011), S. 164–174. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866).
- [54] P. Harris. „The definition of heart failure“. In: *European Heart Journal* 4.8 (1983), S. 600. ISSN: 0195668X. DOI: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061529](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061529).
- [55] M. J. Haykowsky, P. H. Brubaker, J. M. John, K. P. Stewart, T. M. Morgan und D. W. Kitzman. „Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction“. In: *J Am Coll Cardiol* 58.3 (Juli 2011), S. 265–274. ISSN: 1558-3597. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.02.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.055). URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21737017.
- [56] L. van Heerebeek und W. J. Paulus. „Understanding heart failure with preserved ejection fraction: Where are we today?“ In: *Netherlands Heart Journal* 24.4 (2016), S. 227–236. ISSN: 18766250. DOI: [10.1007/s12471-016-0810-1](https://doi.org/10.1007/s12471-016-0810-1).
- [57] P. Herve u. a. „Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension“. In: *European Respiratory Journal* (2015), S. 1–10. ISSN: 0903-1936. DOI: [10.1183/09031936.00021915](https://doi.org/10.1183/09031936.00021915). URL: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00021915>.
- [58] Michael B. Higginbotham, Kenneth G. Morris, R. Sanders Williams, R. Edward Coleman und Frederick R. Cobb. „Physiologic basis for the age-related decline in aerobic work capacity“. In: *The American Journal of Cardiology* 57.15 (Juni 1986), S. 1374–1379. ISSN: 00029149. DOI: [10.1016/0002-9149\(86\)90221-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90221-3).
- [59] Jennifer E. Ho u. a. „Differential Clinical Profiles, Exercise Responses, and Outcomes Associated with Existing HFpEF Definitions“. In: *Circulation* 140.5 (2019), S. 353–365. ISSN: 15244539. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136). URL: <http://ahajournals.org>.

- [60] Jennifer E Ho u. a. „Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 75.1 (2020), S. 17–26. ISSN: 15583597. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.10.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.048).
- [61] Elke S. Hoendermis, Licette C.Y. Liu, Yoran M. Hummel, Peter van der Meer, Rudolf a. de Boer, Rolf M.F. Berger, Dirk J. van Veldhuisen und Adriaan a. Voors. „Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial“. In: *European Heart Journal* (2015), ehv336. ISSN: 0195-668X. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv336](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv336). URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv336>.
- [62] M. M. Hoeper u. a. „Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.25 SUPPL. (Dez. 2013), S. D42–D50. ISSN: 1558-3597. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.10.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032). URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370522278\%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032\%5Cnhttp://sfx.libis.be/sfxlcl3?sid=EMBASE&issn=07351097&id=doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032&atitle=Definitions+and+diagnosis+of+p>.
- [63] M. Hoeper, H. Ghofrani, M. Gorenflo, E. Grünig, D. Schranz und S. Rosenkranz. „Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009“. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 135.21 (2010), e2–e15. ISSN: 0012-0472. DOI: [10.1055/s-0030-1248657](https://doi.org/10.1055/s-0030-1248657). URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1248657>.
- [64] Marius M. Hoeper u. a. „Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research“. In: *European Heart Journal* February 2016 (2016), ehw597. ISSN: 0195-668X. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw597](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw597).
- [65] Karen Hogg, Karl Swedberg und John McMurray. „Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis.“ In: *Journal of the American College of Cardiology* 43.3 (März 2004), S. 317–27. ISSN: 0735-1097. DOI: [10.1016/j.jacc.2003.07.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.046). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15013109>.

- [66] Anne E. Holland, Catherine J. Hill, Ian Glaspole, Nicole Goh, Leona Dowman und Christine F. McDonald. „Impaired chronotropic response to 6-min walk test and reduced survival in interstitial lung disease“. In: *Respiratory Medicine* 107.7 (2013), S. 1066–1072. ISSN: 09546111. DOI: [10.1016/j.rmed.2013.04.002](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.002). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.002>.
- [67] U. C. Hoppe, M. Böhm, R. Dietz, P. Hanrath, H. K. Kroemer, a. Osterspey, a. a. Schmaltz und E. Erdmann. „Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“. In: *Zeitschrift für Kardiologie* 94.8 (2005), S. 488–509. ISSN: 0300-5860. DOI: [10.1007/s00392-005-0268-4](https://doi.org/10.1007/s00392-005-0268-4). URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-005-0268-4>.
- [68] Marc Humbert u. a. „2022 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“. In: *European Heart Journal* 00 (2022), S. 1–114. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
- [69] Nehal Hussain, Athanasios Charalampopoulos, Sheila Ramjug, Robin Condliffe, Charlie A Elliot, Laurence O Toole, Andrew Swift und David G Kiely. „Pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction : differential diagnosis and management“. In: *Pulmonary Circulation* (2016). DOI: [10.1086/685021](https://doi.org/10.1086/685021).
- [70] Brigitte Jude, Jean Jacques Bauchart und Claire Mounierve. „Left Ventricular Abnormal Response During Dynamic Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction at Rest“. In: *Journal of Cardiac Failure* 14.6 (2008). DOI: [10.1016/j.cardfail.2008.02.012](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.02.012).
- [71] William B. Kannel. „New perspectives on cardiovascular risk factors“. In: *American Heart Journal* 114.1 PART 2 (1987), S. 213–219. ISSN: 10976744. DOI: [10.1016/0002-8703\(87\)90964-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90964-1).
- [72] Mario Kasner, Dirk Westermann, Begoa Lopez, Regina Gaub, Felicitas Escher, Uwe Kühl, Heinz Peter Schultheiss und Carsten Tschöpe. „Diastolic tissue doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57.8 (2011), S. 977–985. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2010.10.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.024).

- [73] Raymond P. Kelly, Chih-Tai Ting, Tsong-Ming Yang, Chung-Peng Liu, W. Lowell Maughan, Mau-Song Chang und David A. Kass. „Effective Arterial Elastance as Index of Arterial Vascular Load in Humans“. In: *Circulation* 86 (1992), S. 513–521. DOI: [10.1161/01.CIR.86.2.513](https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.2.513).
- [74] Mohammed N. Khan, Claire E. Pothier und Michael S. Lauer. „Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (Metoprolol or Atenolol)“. In: *American Journal of Cardiology* 96.9 (2005), S. 1328–1333. ISSN: 00029149. DOI: [10.1016/j.amjcard.2005.06.082](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.082).
- [75] Dalane W. Kitzman, Thomas J. O’Neill und Peter H. Brubaker. „Unraveling the Relationship Between Aging and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Importance of Exercise and Normative Reference Standards“. In: *JACC: Heart Failure* 5.5 (2017), S. 356–358. ISSN: 22131779. DOI: [10.1016/j.jchf.2017.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.01.009).
- [76] Paul Kligfield und Michael S. Lauer. „Exercise electrocardiogram testing: Beyond the ST segment“. In: *Circulation* 114.19 (2006), S. 2070–2082. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561944](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561944).
- [77] G. Kovacs, a. Berghold, S. Scheidl und H. Olschewski. „Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review“. In: *European Respiratory Journal* 34.4 (Okt. 2009), S. 888–894. ISSN: 1399-3003. DOI: [10.1183/09031936.00145608](https://doi.org/10.1183/09031936.00145608). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324955>.
- [78] G Kovacs, D Dumitrescu, A Barner, S Greiner, E Grünig, A Hager und T Köhler. „Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik“. In: (2016).
- [79] G. Kovacs, a. Olschewski, a. Berghold und H. Olschewski. „Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: A systematic review“. In: *European Respiratory Journal* 39.2 (Feb. 2012), S. 319–328. ISSN: 1399-3003. DOI: [10.1183/09031936.00008611](https://doi.org/10.1183/09031936.00008611). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885394>.
- [80] Gabor Kovacs, Alexander Avian und Horst Olschewski. „Proposed new definition of exercise pulmonary hypertension decreases false-positive cases“.

- In: *European Respiratory Journal* 47.4 (2016), S. 1270–1273. ISSN: 13993003. DOI: [10.1183/13993003.01394-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01394-2015).
- [81] Gabor Kovacs u. a. „Borderline Pulmonary Arterial Pressure Is Associated with Decreased Exercise Capacity in Scleroderma“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180.9 (2009), S. 881–886. ISSN: 1073-449X. DOI: [10.1164/rccm.200904-05630C](https://doi.org/10.1164/rccm.200904-05630C). URL: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200904-05630C>.
- [82] Gabor Kovacs u. a. „An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise“. In: *The European respiratory journal* 50.5 (2017). ISSN: 13993003. DOI: [10.1183/13993003.00578-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017). URL: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>.
- [83] Carolyn S. P. Lam, Barry A. Borlaug, Garvan C. Kane, Felicity T. Enders, Richard J. Rodeheffer und Margaret M. Redfield. „Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population“. In: *Circulation* 119.20 (Mai 2009), S. 2663–2670. ISSN: 1524-4539. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838698](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838698). URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2753443&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [84] Carolyn S. P. Lam, Véronique L. Roger, Richard J. Rodeheffer, Barry A. Borlaug, Felicity T. Enders und Margaret M. Redfield. „Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study.“ In: *Journal of the American College of Cardiology* 53.13 (März 2009), S. 1119–1126. ISSN: 1558-3597. DOI: [10.1016/j.jacc.2008.11.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051). URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2736110&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [85] Phillip H. Lam. „Heart Rate and Outcomes in Hospitalized Patients with heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70.15 (2017). ISSN: 15365964. DOI: [10.1097/MD.00000000000008431](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008431).
- [86] C. C. Leung, V. Moondra, E. Catherwood und B. W. Andrus. „Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction“. In: *Am J Cardiol* 106.2 (Juli 2010), S. 284–286. ISSN: 1879-1913. DOI: [10.1016/j.amjcard.2010.02.039](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.039). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599017>.

- [87] Gregory D. Lewis u. a. „Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases.“ In: *Circulation* 128.13 (Sep. 2013), S. 1470–9. ISSN: 1524-4539. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060943>.
- [88] Elad Maor u. a. „Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension Methods and results“. In: *European Journal of Heart Failure* (2014), S. 1–8. DOI: [10.1002/ejhf.198](https://doi.org/10.1002/ejhf.198).
- [89] Bradley A. Maron und Nazzareno Galiè. „Pulmonary Arterial Hypertension Diagnosis, Treatment, and Clinical Management in the Contemporary Era“. In: *JAMA Cardiology* 1.9 (2017), S. 1056–1065. ISSN: 1056-1065. DOI: [10.1001/jamacardio.2016.4471.Pulmonary](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4471.Pulmonary).
- [90] Bradley A. Maron u. a. „Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study“. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 8.9 (2020), S. 873–884. ISSN: 22132619. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30317-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30317-9).
- [91] Theresa A. McDonagh u. a. „2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“. In: 42.36 (2021), S. 3599–3726. ISSN: 15229645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368). URL: www.escardio.org/guidelines.
- [92] John J. V. McMurray u. a. „ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012“. In: *European Journal of Heart Failure* 14.8 (2012), S. 803–869. ISSN: 13889842. DOI: [10.1093/eurjhf/hfs105](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs105).
- [93] Vojtech Melenovsky, Seok-Jae Hwang, Grace Lin, Margaret M. Redfield und Barry A. Borlaug. „Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction“. In: *European Heart Journal* 35 (2014), S. 3452–3462. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu193](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu193).
- [94] F. Joachim Meyer u. a. „Exercise testing in respiratory medicine“. In: *Pneumologie (Germany)* 67.1 (2013), S. 16–34. ISSN: 1438-8790. DOI: [10.1055/s-0032-1325901](https://doi.org/10.1055/s-0032-1325901). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325729>.

- [95] Wayne L. Miller, Diane E. Grill und Barry a. Borlaug. „Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: Pulmonary hypertension and heart failure“. In: *JACC: Heart Failure* 1.4 (2013), S. 290–299. ISSN: 22131779. DOI: [10.1016/j.jchf.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.001).
- [96] Selma F. Mohammed, Imad Hussain, Omar F. Abou Ezzeddine, Hiroyuki Takahama, Susan H. Kwon, Paul Forfia, Véronique L. Roger und Margaret M. Redfield. „Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study“. In: *Circulation* 130.25 (2014), S. 2310–2320. ISSN: 15244539. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461).
- [97] Selma F. Mohammed, Saad Hussain, Sultan A. Mirzoyev, William D. Edwards, Joseph J. Maleszewski und Margaret M. Redfield. „Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Circulation* 131.6 (2015), S. 550–559. ISSN: 15244539. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625).
- [98] Jonathan Myers, Swee Y. Tan, Joshua Abella, Vikram Aleti und Victor F. Froelicher. „Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality“. In: *European Journal of Preventive Cardiology* 14.2 (2007), S. 215–221. ISSN: 20474881. DOI: [10.1097/HJR.0b013e328088cb92](https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328088cb92).
- [99] Robert Naeije, Mario Gerges, Jean-Luc Vachiery, Sergio Caravita, Christian Gerges und Irene M. Lang. „Hemodynamic Phenotyping of Pulmonary Hypertension in Left Heart Failure“. In: *Circ Heart Fail* 10 (2017), S. 4082. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082). URL: <http://ahajournals.org>.
- [100] Robert Naeije, Rebecca Vanderpool, Bishnu P. Dhakal, Rajeev Saggarr, Rajan Saggarr, Jean Luc Vachiery und Gregory D. Lewis. „Exercise-induced pulmonary hypertension: Physiological basis and methodological concerns“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187.6 (März 2013), S. 576–583. ISSN: 1535-4970. DOI: [10.1164/rccm.201211-2090CI](https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2090CI). URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3733438&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [101] Robert Naeije, Anton Vonk Noordegraaf und Gabor Kovacs. „Exercise-induced pulmonary hypertension: at last!“ In: *European Respiratory Journal* 46.3 (2015),

- S. 583–586. ISSN: 0903-1936. DOI: [10.1183/09031936.00061015](https://doi.org/10.1183/09031936.00061015). URL: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00061015>.
- [102] Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert, Paolo N. Marino, Jae K. Oh, Otto A. Smiseth, Alan D. Waggoner, Frank A. Flachskampf, Patricia A. Pellikka und Arturo Evangelista. „Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.“ In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 22.2 (Feb. 2009), S. 107–33. ISSN: 1097-6795. DOI: [10.1016/j.echo.2008.11.023](https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187853>.
- [103] Anikó I. Nagy, Ashwin Venkateshvaran, Pravat Kumar Dash, Banajit Barooah, Béla Merkely, Reidar Winter und Aristomenis Manouras. „The pulmonary capillary wedge pressure accurately reflects both normal and elevated left atrial pressure“. In: *American Heart Journal* 167.6 (Juni 2014), S. 876–883. ISSN: 1097-6744. DOI: [10.1016/j.ahj.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.01.012). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890538>.
- [104] Wesley T. O’Neal, Pratik B. Sandesara, Ayman Samman-Tahhan, Heval M. Kelli, Muhammad Hammadah und Elsayed Z. Soliman. „Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction“. In: *European Journal of Preventive Cardiology* 24.11 (Juli 2017), S. 1212–1219. ISSN: 2047-4873. DOI: [10.1177/2047487317708676](https://doi.org/10.1177/2047487317708676). URL: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/24/11/1212-1219/5926695>.
- [105] Masaru Obokata, Thomas P. Olson, Yogesh N.V. Reddy, Vojtech Melenovsky, Garvan C. Kane und Barry A. Borlaug. „Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction“. In: *European Heart Journal* 39.30 (2018), S. 2810–2821. ISSN: 15229645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy268](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy268).
- [106] C. U. Oeing, C. Tschöpe und B. Pieske. „Neuerungen der ESC-Leitlinien zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2016“. In: *Herz* 41.8 (2016), S. 655–663. ISSN: 16156692. DOI: [10.1007/s00059-016-4496-3](https://doi.org/10.1007/s00059-016-4496-3).
- [107] A. Afşin Oktay, Jonathan D. Rich und Sanjiv J. Shah. „The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Current Heart Failure Re-*

- ports 10.4 (2013), S. 401–410. ISSN: 15469530. DOI: [10.1007/s11897-013-0155-7](https://doi.org/10.1007/s11897-013-0155-7).
- [108] H. Olschewski, J. Behr, H. Bremer, M. Claussen, P. Douschan, M. Halank, M. Held und M. M. Hoeper. „Pulmonale Hypertonie bei Lungenkrankheiten“. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 141 (2016), S. 57–61. ISSN: 0012-0472. DOI: [10.1055/s-0042-114528](https://doi.org/10.1055/s-0042-114528).
- [109] C. F. Opitz u. a. „Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation – recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010“. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 135, September (Okt. 2010), S78–S86. ISSN: 1439-4413. DOI: [10.1055/s-0030-1263315](https://doi.org/10.1055/s-0030-1263315). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20862624>.
- [110] Christian F. Opitz u. a. „Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 68.4 (2016), S. 368–378. ISSN: 15583597. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047).
- [111] Francesco Orso, Samuele Baldasseroni und Aldo Pietro Maggioni. „Heart Rate in Coronary Syndromes and Heart Failure“. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* 52.1 (2009), S. 38–45. ISSN: 00330620. DOI: [10.1016/j.pcad.2009.05.006](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.05.006). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2009.05.006>.
- [112] Te Owan und Do Hodge. „Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction“. In: *The New England Journal of Medicine* (2006), S. 251–259. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa052256>.
- [113] Theophilus E. Owan und Margaret M. Redfield. „Epidemiology of Diastolic Heart Failure“. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* 47.5 (2005), S. 320–332. ISSN: 00330620. DOI: [10.1016/j.pcad.2005.02.010](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2005.02.010). URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062005000150>.
- [114] Milton Packer u. a. „Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: Results of a pilot study“. In: *Journal of Cardiac Failure* 11.1 (2005), S. 12–20. ISSN: 10719164. DOI: [10.1016/j.cardfail.2004.05.006](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2004.05.006).

- [115] Ambarish Pandey, William E. Kraus, Peter H. Brubaker und Dalane W. Kitzman. „Healthy Aging and Cardiovascular Function“. In: *JACC: Heart Failure* 8.2 (2020), S. 111–121. ISSN: 22131779. DOI: [10.1016/j.jchf.2019.08.020](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.020).
- [116] Walter J. Paulus u. a. „How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.“ In: *European heart journal* 28.20 (Okt. 2007), S. 2539–50. ISSN: 0195-668X. DOI: [10.1093/eurheartj/ehm037](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428822>.
- [117] Paolo Pellegrini u. a. „Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure“. In: *Chest* 145.5 (2014), S. 1064–1070. ISSN: 19313543. DOI: [10.1378/chest.13-1510](https://doi.org/10.1378/chest.13-1510). URL: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.13-1510>.
- [118] Martin Penicka, Jozef Bartunek, Helena Trakalova, Hana Hrabakova, Michaela Maruskova, Jiri Karasek und Viktor Kocka. „Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Outpatients With Unexplained Dyspnea. A Pressure-Volume Loop Analysis“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 55.16 (Apr. 2010), S. 1701–1710. ISSN: 1558-3597. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.11.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.076). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394874>.
- [119] Thanh T. Phan u. a. „Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.5 (2009), S. 402–409. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.012). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.012>.
- [120] Thanh Trung Phan, Ganesh Nallur Shivu, Khalid Abozguia, Chris Davies, Mohammad Nassimzadeh, Donie Jimenez, Rebekah Weaver, Ibrar Ahmed und Michael Frenneaux. „Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Circulation: Heart Failure* 3.1 (2010), S. 29–34. ISSN: 19413289. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720).
- [121] Burkert Pieske u. a. „How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation

- from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)". In: *European Heart Journal* 40.40 (2019), S. 3297–3317. ISSN: 15229645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz641](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641).
- [122] S. Provencher, P. Herve, O. Sitbon, M. Humbert, G. Simonneau und D. Chemla. „Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension“. In: *European Respiratory Journal* 32.2 (2008), S. 393–398. ISSN: 0903-1936. DOI: [10.1183/09031936.00009008](https://doi.org/10.1183/09031936.00009008). URL: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00009008>.
- [123] Steeve Provencher, D. Chemla, P. Hervé, O. Sitbon, M. Humbert und G. Simonneau. „Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension“. In: *European Respiratory Journal* 27.1 (2006), S. 114–120. ISSN: 09031936. DOI: [10.1183/09031936.06.00042705](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00042705).
- [124] Margaret M. Redfield u. a. „Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial.“ In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 309.12 (2013), S. 1268–77. ISSN: 1538-3598. DOI: [10.1001/jama.2013.2024](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024). arXiv: [NIHMS150003](https://arxiv.org/abs/NIHMS150003). URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3835156&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [125] Stuart Rich, Elizabeth Kaufmann und Paul S. Levy. „The effect of high doses calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension“. In: *The New England Journal of Medicine* 327.2 (1992), S. 76–81.
- [126] Ivan M. Robbins, Anna R. Hemnes, Meredith E. Pugh, Evan L. Brittain, David X. Zhao, Robert N. Piana, Pete P. Fong und John H. Newman. „High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension“. In: *Circulation: Heart Failure* 7.1 (Jan. 2014), S. 116–122. ISSN: 1941-3297. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297689>.
- [127] S. Rosenkranz, I. M. Lang, R. Blindt, D. Bonderman, L. Bruch, G. P. Diller, R. Felgendreher und C. Gerges. „Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung“. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 141 (2016), S. 48–56. ISSN: 0012-0472. DOI: [10.1055/s-0042-114522](https://doi.org/10.1055/s-0042-114522).

- [128] S. Rosenkranz u. a. „Pulmonary hypertension due to left heart disease: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010“. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 135.September (Okt. 2010), S102–S114. ISSN: 1439-4413. DOI: [10.1055/s-0030-1263317](https://doi.org/10.1055/s-0030-1263317). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20862619>.
- [129] S. Rosenkranz u. a. „Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie“. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 136.50 (2011), S. 2601–2625. ISSN: 0012-0472. DOI: [10.1055/s-0031-1292858](https://doi.org/10.1055/s-0031-1292858). URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1292858>.
- [130] Stephan Rosenkranz, J Simon R Gibbs, Rolf Wachter, Teresa De Marco, Anton Vonk-noordegraaf und Jean-luc Vachie. „Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension“. In: *European Heart Journal* 37.12 (2015), S. 942–954. ISSN: 0195-668X. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv512](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512).
- [131] Karl Heinz Rühle. „Kardiale oder pulmonale Dyspnoe - Aussagemöglichkeiten der Ergospirometrie“. In: *Pneumologie* 60.12 (2006), S. 777–783. ISSN: 09348387. DOI: [10.1055/s-2006-944291](https://doi.org/10.1055/s-2006-944291). arXiv: [ISSN0934-8387](https://arxiv.org/abs/ISSN0934-8387).
- [132] Mário Santos, Alexander R. Opotowsky, Amil M. Shah, Juliec Tracy, Aaron B. Waxman und David M. Systrom. „Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: Implications for heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Circulation: Heart Failure* 8.2 (2015), S. 278–285. ISSN: 19413297. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001551](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001551).
- [133] Michele Senni u. a. „New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: The importance of targeted therapies for heart failure phenotypes“. In: *European Heart Journal* 35.40 (2014), S. 2797–2811d. ISSN: 15229645. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu204](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu204).
- [134] Amil M. Shah u. a. „Cardiac Structure and Function and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the Echocardiographic Study of the Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial“. In: *Circ Heart Fail* (2014), CIRCHEARTFAILURE.114.001583–. ISSN: 1941-3289. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583). URL: <http://circheartfailure.ahajournals>.

- [org/content/early/2014/08/12/CIRCHEARTFAILURE.114.001583.abstract?papetoc](https://doi.org/10.1186/1745-2875-114-001583).
- [135] Xiaoke Shang, Rong Lu, Mei Liu, Shuna Xiao und Nianguo Dong. „Heart rate and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction“. In: *Medicine* 96.43 (Okt. 2017), e8431. ISSN: 0025-7974. DOI: [10.1097/MD.00000000000008431](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008431). URL: <https://journals.lww.com/00005792-201710270-00072>.
- [136] B. P. Shapiro, M. D. McGoon und M. M. Redfield. „Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients“. In: *Chest* 131.1 (Jan. 2007), S. 94–100. ISSN: 0012-3692. DOI: [10.1378/chest.06-1571](https://doi.org/10.1378/chest.06-1571). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218561>.
- [137] Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams und Rogério Souza. „Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension“. In: *European Respiratory Journal* 53.1 (2019). ISSN: 13993003. DOI: [10.1183/13993003.01913-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018). URL: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
- [138] Olivier Sitbon, Marc Humbert, Xavier Jaïs, Vincent Iqbal, Abdul M. Hamid, Steeve Provencher, Gilles Garcia, Florence Parent, Philippe Hervé und Gérald Simonneau. „Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension“. In: *Circulation* 111.23 (2005), S. 3105–3111. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486).
- [139] Mark R. Starling. „Responsiveness of the maximum time-varying elastance to alterations in left ventricular contractile state in man“. In: *American Heart Journal* 118.6 (1989), S. 1266–1276. ISSN: 10976744. DOI: [10.1016/0002-8703\(89\)90019-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90019-7).
- [140] Benjamin A. Steinberg, Xin Zhao, Paul A. Heidenreich, Eric D. Peterson, Deepak L. Bhatt, Christopher P. Cannon, Adrian F. Hernandez und Gregg C. Fonarow. „Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes“. In: *Circulation* 126.1 (2012), S. 65–75. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770).

- [141] William W. Stringer, James E. Hansen und K. Wasserman. „Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise“. In: *Journal of Applied Physiology* 82.3 (1997), S. 908–912. ISSN: 8750-7587. DOI: [10.1152/jappl.1997.82.3.908](https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.3.908). URL: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1997.82.3.908>.
- [142] Emmanouil Tampakakis, Peter J. Leary, Van N. Selby, Teresa De Marco, Thomas P. Cappola, G. Michael Felker, Stuart D. Russell, Edward K. Kasper und Ryan J. Tedford. „The Diastolic Pulmonary Gradient Does Not Predict Survival in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease“. In: *JACC: Heart Failure* 3.1 (2015), S. 9–16. ISSN: 22131779. DOI: [10.1016/j.jchf.2014.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.010). URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177914003801>.
- [143] Yu Ting Tan, Frauke Wenzelburger, Eveline Lee, Grant Heatlie, Francisco Leyva, Kiran Patel, Michael Frenneaux und John E. Sanderson. „The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction. Exercise Echocardiography Reveals Complex Abnormalities of Both Systolic and Diastolic Ventricular Function Involving Torsion, Untwist, and Longitudinal Motion“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.1 (2009), S. 36–46. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.037). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.037>.
- [144] Hirofumi Tanaka, Kevin D. Monahan und Douglas R. Seals. „Age-predicted maximal heart rate revisited“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 37.1 (2001), S. 153–156. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/S0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01054-8). URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01054-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01054-8).
- [145] Jean Claude Tardif. „Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor“. In: *British Medical Bulletin* 90.1 (2009), S. 71–84. ISSN: 00071420. DOI: [10.1093/bmb/ldp016](https://doi.org/10.1093/bmb/ldp016).
- [146] Thenappan Thenappan, Kurt W. Prins, Rebecca Cogswell und Sanjiv J. Shah. „Pulmonary Hypertension Secondary to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction“. In: *Canadian Journal of Cardiology* 31.4 (2015), S. 430–439. ISSN: 0828282X. DOI: [10.1016/j.cjca.2014.12.028](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.028). URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X15000021>.

- [147] Thenappan Thenappan, Sanjiv J. Shah, Mardi Gomberg-Maitland, Brett Colander, Ajay Vallakati, Pranavkumar Shroff und Stuart Rich. „Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction.“ In: *Circulation. Heart failure* 4.3 (Mai 2011), S. 257–65. ISSN: 1941-3297. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411741>.
- [148] H. Ting. „A Noninvasive Assessment of Pulmonary Perfusion Abnormality in Patients With Primary Pulmonary Hypertension“. In: *Chest* 119.3 (2001), S. 824–832. ISSN: 0012-3692. DOI: [10.1378/chest.119.3.824](https://doi.org/10.1378/chest.119.3.824). URL: <http://www.chestjournal.org/cgi/doi/10.1378/chest.119.3.824>.
- [149] James J. Tolle, Aaron B. Waxman, Teresa L. Van Horn, Paul P. Pappagianopoulos und David M. Systrom. „Exercise-induced pulmonary arterial hypertension.“ In: *Circulation* 118.21 (Nov. 2008), S. 2183–9. ISSN: 1524-4539. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787101](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787101). URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2767322&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [150] Bharathi Upadhyia und Dalane W. Kitzman. „Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management“. In: *Clinical Cardiology* 43.2 (2020), S. 145–155. ISSN: 19328737. DOI: [10.1002/clc.23321](https://doi.org/10.1002/clc.23321).
- [151] Jean-Luc Vachiéry, Ryan J. Tedford, Stephan Rosenkranz, Massimiliano Palazzini, Irene Lang, Marco Guazzi, Gerry Coghlan, Irina Chazova und Teresa De Marco. „Pulmonary hypertension due to left heart disease“. In: *The European respiratory journal* 53.1 (2019). ISSN: 13993003. DOI: [10.1183/13993003.01897-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018). URL: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01897-2018>.
- [152] Jean-Luc Vachiéry u. a. „Pulmonary hypertension due to left heart diseases.“ In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.25 Suppl (Dez. 2013), S. D100–8. ISSN: 1558-3597. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.033). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355634>.
- [153] Mariëlle C. Van De Veerdonk, Taco Kind, J. Tim Marcus, Gert Jan Mauritz, Martijn W. Heymans, Harm Jan Bogaard, Anco Boonstra, Koen M.J. Marques, Nico Westerhof und Anton Vonk-Noordegraaf. „Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to

- therapy“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58.24 (2011), S. 2511–2519. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.06.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.068).
- [154] Loek Van Heerebeek, Attila Borbély, Hans W.M. Niessen, Jean G.F. Bronzwaer, Jolanda Van Der Velden, Ger J.M. Stienen, Wolfgang A. Linke, Gerrit J. Laarman und Walter J. Paulus. „Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure“. In: *Circulation* 113.16 (2006), S. 1966–1973. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519).
- [155] Loek Van Heerebeek u. a. „Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension“. In: *Circulation* 117.1 (2008), S. 43–51. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550).
- [156] Anton Vonk Noordegraaf, Berend E. Westerhof und Nico Westerhof. „The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 69.2 (2017), S. 236–243. ISSN: 15583597. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.10.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047).
- [157] S. Weinbrenner, T. Langer, M. Scherer, S. Störk, G. Ertl, Ch. Muth, U. Hoppe, I. Kopp und G. Ollenschläger. „Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz“. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 137.05 (2012), S. 219–227. ISSN: 0012-0472. DOI: [10.1055/s-0031-1292894](https://doi.org/10.1055/s-0031-1292894). URL: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1292894>.
- [158] Idelle M. Weisman u. a. „ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing.“ In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 167.2 (2003), S. 211–277. ISSN: 1073449X. DOI: [10.1164/rccm.167.2.211](https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211).
- [159] Roland Wensel, Christian F. Opitz, Stefan D. Anker, Jrg Winkler, Gert Höffken, Franz X. Kleber, Rakesh Sharma, Manfred Hummel, Roland Hetzer und Ralf Ewert. „Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: Importance of cardiopulmonary exercise testing“. In: *Circulation* 106.3 (2002), S. 319–324. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/01.CIR.0000022687.18568.2A](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000022687.18568.2A).
- [160] Dirk Westermann u. a. „Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction“. In: *Circulation* 117.16 (2008), S. 2051–2060. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886).

- [161] Dirk Westermann u. a. „Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction“. In: *Circulation: Heart Failure* 4.1 (2011), S. 44–52. ISSN: 19413289. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451).
- [162] Klaus K.A. Witte, J. G.F. Cleland und A. L. Clark. „Chronic heart failure, chronotropic incompetence, and the effects of β blockade“. In: *Heart* 92.4 (2006), S. 481–486. ISSN: 13556037. DOI: [10.1136/hrt.2004.058073](https://doi.org/10.1136/hrt.2004.058073).
- [163] Emil Wolsk, Rine Bakkestrøm, Jacob H. Thomsen, Louise Balling, Mads J. Andersen, Jordi S. Dahl, Christian Hassager, Jakob E. Møller und Finn Gustafsson. „The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals“. In: *JACC: Heart Failure* 5.5 (2017), S. 337–346. ISSN: 22131779. DOI: [10.1016/j.jchf.2016.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.10.012).
- [164] Clyde W. Yancy u. a. „2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.16 (2013), e147–e239. ISSN: 07351097. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019). URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713021141>.
- [165] Michael R. Zile, Catalin F. Baicu und David D. Bonnama. „Diastolic heart failure: Definitions and terminology“. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* 47.5 (2005), S. 307–313. ISSN: 00330620. DOI: [10.1016/j.pcad.2005.02.006](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2005.02.006).
- [166] Michael R. Zile, Catalin F. Baicu und William H. Gaasch. „Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle“. In: *New England Journal of Medicine* 350.19 (2004), S. 1953–1959. ISSN: 0028-4793. DOI: [10.1056/nejmoa032566](https://doi.org/10.1056/nejmoa032566).
- [167] Michael R. Zile u. a. „Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction study (I-Preserve) Trial“. In: *Circulation* 121.12 (2010), S. 1393–1405. ISSN: 00097322. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614).
- [168] Alwin Zweerink, Anne Lotte C.J. van der Lingen, M. Louis Handoko, Albert C. van Rossum und Cornelis P. Allaart. „Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure“. In: *Circulation. Heart failure* 11.8 (2018), e004969. ISSN: 19413297. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004969](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004969).

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehendspezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, 19.01.2024

Tilman Veith Werner

DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie Maria, Jona, Hanno und Mathilda. Ohne euren Rückhalt, Einsatz, Motivation, Verzicht und Ausdauer wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Dr. med. Henning Gall für die Betreuung, Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank geht an meinen Schwager Felix, der die Mühe und Zeit auf sich genommen hat, diese Arbeit zu formatieren und zu überarbeiten.

Ein letztes Dankeschön geht an meine gesamte Familie, die den Glauben nie aufgegeben hat, dass ich diese Arbeit einmal schreiben und fertigstellen werde. Danke!

ANHANG



DATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS

Tabelle A.1: Patientencharakteristik

	HFPEF			
	n=107	ohne PH n=81	mit PH n=26	verstorben n=22
Alter [Jahren]	73,6 (9,8)	72,9 (10,7)	75,6 (5,7)	74 (10)
Größe [cm]	166,9 (9,5)	168,1 (9,4)	163,2 (8,8)	170 (9,4)
Gewicht [kg]	77,23 (18,27)	78 (18,75)	74,7 (16,8)	73,6 (17,2)
BSA/KOF [m²]	1,85 (0,22)	1,87 (0,23)	1,80 (0,20)	1,84 (0,23)
BMI [kg/m²]	27,69 (6,21)	27,54 (6,06)	28,14 (6,76)	25,34 (4,86)
Geschlecht	71w 36m	49w 32m	22w 4m	10w 12m
HF [/min]				
Ruhe	75 (14)	74 (13)	77 (14)	78 (9)
Belastung	98 (18)	98 (17)	97 (20)	94 (12)
mSAP [mmHg]				
Ruhe	90 (15)	91 (14)	86 (16)	83 (15)
Belastung	108 (19)	109 (19)	106 (19)	97 (18)
sSAP [mmHg]				
Ruhe	136 (21)	137 (21)	133 (24)	125 (21)
Belastung	167 (23)	167 (24)	164 (23)	158 (22)
dSAP [mmHg]				
Ruhe	69 (15)	70 (15)	64 (15)	65 (17)
Belastung	83 (19)	84 (19)	80 (19)	72 (18)
mPAP [mmHg]				
Ruhe	22 (5)	20 (3)	30 (5)	21 (5)
Belastung	37 (9)	35 (7)	47 (11)	33 (7)
sPAP [mmHg]				
Ruhe	38 (10)	35 (6)	50 (9)	38 (8)
Belastung	59 (14)	57 (12)	71 (19)	53 (10)
dPAP [mmHg]				
Ruhe	13 (4)	11 (3)	18 (3)	11 (4)
Belastung	22 (6)	21 (6)	28 (7)	18 (5)

Fortführung nächste Seite

	HFPEF			
	n=107	ohne PH n=81	mit PH n=26	verstorben n=22
PAWP [mmHg]				
Ruhe	9 (5)	7 (4)	13 (6)	6 (5)
Belastung	16 (7)	15 (7)	21 (8)	13 (5)
ZVD (RAP) [mmHg]				
Ruhe	3 (4)	3 (3)	6 (5)	1 (4)
Belastung	6 (5)	6 (5)	8 (4)	5 (4)
PVR [dyn*s*cm-5] / WU				
Ruhe	204 (81) / 2,69 (1,01)	187 (71)	259 (86)	227 (93)
Belastung	242 (142) / 3,03 (1,77)	220 (90)	381 (278)	224 (107)
PVRI				
Ruhe	372 (139)	342 (118)	465 (160)	407 (150)
Belastung	440 (236)	401 (143)	679 (469)	406 (183)
SVR [dyn*s*cm-5]				
Ruhe	1300 (344)	1306 (331)	1281 (388)	1232 (267)
Belastung	1164 (403)	1129 (360)	1379 (581)	1024 (370)
SVRI [dyn*s*cm-5/m2]				
Ruhe	2369 (513)	2409 (511)	2247 (507)	2242 (431)
Belastung	2112 (618)	2058 (561)	2439 (855)	1857 (562)
TPR [WU]				
Ruhe	4,5 (1,3)	4 (1)	6 (1,1)	4,1 (1,2)
Belastung	5,3 (2,3)	4,8 (1,6)	8,4 (3,4)	4,7 (1,7)
CO [l/min]				
Ruhe	5,19 (1,06)	5,25 (1,11)	5,02 (0,87)	5,34 (0,78)
Belastung	7,65 (2,29)	7,84 (2,22)	6,49 (2,51)	7,62 (2,16)
CI [(l/min)/m2]				
Ruhe	2,97 (0,46)	3,0 (0,5)	2,86 (0,29)	2,96 (0,33)
Belastung	4,08 (0,96)	4,17 (0,89)	3,54 (1,25)	4,06 (0,79)
DPG[mmHg]				
Ruhe	4,1 (4,0)	4,0 (3,6)	4,7 (5,1)	5,0 (4,4)
Belastung	6,6 (7)	6,5 (6,6)	7,5 (9,6)	5,8 (6)
TPG[mmHg]				
Ruhe	13,6 (4,9)	12,6 (4,2)	16,6 (5,7)	15,0 (5,4)
Belastung	21,2 (8,7)	20,4 (7,4)	25,4 (13,6)	20,1 (7,2)
PAC [ml/mmHg]				
Ruhe	3 (1,2)	3,3 (1,2)	2,1 (0,5)	2,7 (0,8)
Belastung	2,4 (1,2)	2,5 (1,2)	1,7 (0,7)	2,5 (0,8)
TAC [ml/mmHg]				
Ruhe	1,2 (0,5)	1,2 (0,5)	1 (0,3)	1,4 (0,7)

Fortführung nächste Seite

	HFPEF			
	n=107	ohne PH n=81	mit PH n=26	verstorben n=22
Belastung	1,1 (0,5)	1,1 (0,5)	0,8 (0,3)	1 (0,3)
Ea-S [mmHg/ml]				
Ruhe	1,82 (0,57)	1,8 (0,54)	1,9 (0,65)	1,7 (0,47)
Belastung	2,07 (0,72)	2 (0,64)	2,57 (1,04)	1,9 (0,53)
Ea-P [mmHg/ml]				
Ruhe	0,57 (0,18)	0,51 (0,14)	0,77 (0,15)	0,58 (0,17)
Belastung	0,81 (0,36)	0,76 (0,3)	1,23 (0,56)	0,69 (0,2)
RVSW Index [mmHg x ml / m²]				
Ruhe	9,8 (3,3)	9,1 (2,8)	11,9 (3,9)	10 (3,2)
Belastung	17,7 (6,1)	17,3 (5,9)	19,9 (7,1)	16,4 (5,7)
SV [ml]				
Ruhe	70,9 (16,4)	72,3 (16,8)	66,5 (14,4)	69,2 (14,3)
Belastung	80 (25,8)	82 (76,8)	66,7 (25,7)	80,7 (24,9)

Fortführung nächste Seite

	HFPEF			
	n=107	ohne PH n=81	mit PH n=26	verstorben n=22
SV Index [ml/m²]				
Ruhe	38,4 (7,7)	38,8 (8)	36,9 (6,7)	37,7 (6,9)
Belastung	42,6 (10,7)	43,4 (10,4)	36,6 (11,6)	43,3 (11)
VO₂ [ml/min/kg]				
Ruhe	3,5 (3,3)	3,6 (3,8)	3,0 (0,6)	3,9 (4,2)
Belastung	7,8 (8,5)	8,2 (9)	5,6 (2,7)	5,8 (1,6)

Tabelle A.2: Alle erfassten Parameter in Ruhe, bei Belastung und deren Differenzwerte aufgeteilt in Überlebende und Verstorbene sowie nach dem mPAP-Belastung \leq und $>$ 35mmHg

		Überlebende n=85	Verstorbene n=22	mPAP \leq 35mmHg	mPAP $>$ 35mmHg
Alter [Jahren]		74 (10)	74 (10)	73 (12)	74 (9)
Größe [cm]		166 (9)	170 (9,4)	169 (9)	167 (10)
Gewicht [kg]		78,2 (18,5)	73,6 (17,2)	80,7 (21,7)	73,7 (14,2)
BSA/KOF [m²]		1,9 (0,2)	1,84 (0,23)	1,9 (0,26)	1,82 (0,2)
BMI [kg/m²]		28,3 (6,4)	25,34 (4,86)	28,1 (6,81)	26,6 (5,2)
Geschlecht		61w 24m	10w 12m	24w 19m	27w 13m
dPAP [mmHg]	Ruhe	13 (4)	11 (4)	11 (4)	14 (5)
	Belastung	23 (6)	18 (5)	18 (4)	26 (6)
	Δ	11 (6)	7 (4)	7 (4)	13 (6)
sPAP [mmHg]	Ruhe	39 (10)	38 (8)	34 (6)	40 (10)
	Belastung	60 (15)	53 (10)	50 (8)	69 (13)
	Δ	24 (12)	17 (8)	15 (7)	30 (11)
mPAP [mmHg]	Ruhe	23 (5)	21 (6)	20 (4)	24 (6)
	Belastung	38 (9)	33 (7)	30 (4)	44 (7)
	Δ	16 (8)	12 (5)	11 (4)	20 (7)
dSAP [mmHg]	Ruhe	70 (14)	65 (17)	69 (15)	71 (15)
	Belastung	87 (19)	72 (18)	82 (21)	85 (18)
	Δ	15 (15)	9 (11)	13 (17)	14 (12)
sSAP [mmHg]	Ruhe	138 (21)	125 (21)	133 (21)	140 (23)
	Belastung	169 (23)	158 (22)	163 (20)	170 (26)
	Δ	29 (21)	33 (27)	30 (24)	30 (22)
	Ruhe	91 (14)	84 (15)	90 (15)	92 (16)
mSAP [mmHg]					

Fortführung nächste Seite

		Überlebende n=85	Verstorbene n=22	mPAP ≤ 35mmHg	mPAP > 35mmHg
	Belastung	112 (18)	97 (18)	106 (19)	110 (18)
	Δ	19 (14)	14 (14)	17 (14)	19 (15)
HF [Schläge/min]	Ruhe	74 (14)	78 (9)	75 (13)	74 (13)
	Belastung	99 (19)	94 (12)	94 (16)	102 (19)
	Δ	25 (15)	18 (10)	20 (12)	28 (16)
SV [ml]	Ruhe	71 (17)	69 (14)	74 (15)	71 (18)
	Belastung	80 (26)	81 (25)	83 (24)	77 (28)
	Δ	7 (16)	8 (15)	8 (15)	6 (17)
SV-Index [ml/m ²]	Ruhe	38,5 (7,9)	37,7 (6,9)	39 (6,9)	39,1 (8,3)
	Belastung	42,3 (10,7)	43,3 (11)	43,1 (8,8)	42 (12,5)
	Δ	3 (8,4)	4,1 (7,7)	3,6 (7,5)	2,8 (9)
CO [l/min]	Ruhe	5,16 (1,12)	5,34 (0,79)	5,44 (1,05)	5,15 (1,09)
	Belastung	7,66 (2,35)	7,62 (2,16)	7,78 (2,44)	7,53 (2,16)
	Δ	2,38 (1,72)	2,11 (1,68)	2,28 (1,8)	2,37 (1,61)
CI [l/min/m ²]	Ruhe	2,97 (0,49)	2,96 (0,34)	3,0 (0,48)	2,99 (0,5)
	Belastung	4,09 (1,01)	4,06 (0,79)	4,03 (0,89)	4,13 (1,04)
	Δ	1,08 (0,87)	1,08 (0,74)	1,03 (0,81)	1,13 (0,87)
ZVD (RAP) [mmHg]	Ruhe	4 (4)	1 (4)	3 (3)	3 (4)
	Belastung	6 (5)	5 (4)	5 (5)	7 (5)
	Δ	3 (4)	3 (4)	2 (3)	4 (4)
PAWP [mmHg]	Ruhe	9 (6)	6 (5)	7 (4)	9 (5)
	Belastung	17 (8)	13 (5)	13 (6)	19 (8)
	Δ	8 (5)	6 (5)	5 (4)	10 (6)
TPR [WU]	Ruhe	5 (1)	4 (1)	4 (1)	5 (1)
	Belastung	6 (2)	5 (2)	4 (1)	6 (3)
	Δ	1 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
DPG [mmHg]	Ruhe	4 (4)	5 (4)	4 (4)	5 (4)
	Belastung	7 (7)	6 (6)	5 (6)	8 (8)
	Δ	3 (6)	2 (5)	2 (5)	4 (7)
TPG [mmHg]	Ruhe	13 (5)	15 (5)	12 (4)	15 (5)
	Belastung	22 (9)	20 (7)	18 (6)	25 (10)
	Δ	9 (7)	6 (5)	5 (4)	11 (7)

Fortführung nächste Seite

		Überlebende n=85	Verstorbene n=22	mPAP ≤ 35mmHg	mPAP > 35mmHg
PVR [dyn*s*cm-5] / [WU]	Ruhe	198,6(76,8) / 2,6(2,6)	226,9(93,4)/	182/2,3 (0,9)	218/2,9 (1)
	Belastung	247,1(150,1) / 3,1(1,9)	224,1(106,8)	189/2,4 (0,9)	296/3,7 (2,2)
	Δ	52,4 (23)/0,5(1,3)	21,1(65,5)	16/0,2 (0,7)	76/0,8 (1,5)
PVRI	Ruhe	363 (136)	407 (150)	338 (130)	392 (139)
	Belastung	450 (249)	406 (184)	354 (122)	527 (287)
	Δ	93 (191)	38 (116)	30 (111)	132 (215)
SVR	Ruhe	1317 (360)	1232 (267)	1271 (310)	1359 (388)
	Belastung	1202 (406)	1024 (370)	1137 (392)	1191 (417)
	Δ	-148 (324)	-158 (278)	-127 (275)	-175 (349)
SVRI	Ruhe	2402 (529)	2242 (431)	2386 (507)	2427 (549)
	Belastung	2183 (619)	1857 (562)	2100 (628)	2124 (617)
	Δ	-290 (576)	-315 (527)	-276 (514)	-316 (613)
PPD [mmHg]	Ruhe	25 (8)	27 (7)	23 (6)	26 (9)
	Belastung	37 (11)	35 (10)	32 (8)	42 (12)
	Δ	13 (9)	9 (6)	9 (6)	17 (9)
PAC [ml/mmHg]	Ruhe	3,1 (1,3)	2,7 (0,8)	3,4 (1,3)	3,0 (1,1)
	Belastung	2,4 (1,3)	2,5 (0,8)	2,9 (1,3)	1,9 (0,8)
	Δ	1,0 (0,8)	0,5 (0,6)	0,7 (0,8)	1,1 (0,8)
SPD [mmHg]	Ruhe	69 (20)	60 (22)	65 (21)	69 (20)
	Belastung	83 (24)	83 (21)	80 (22)	85 (25)
	Δ	14 (24)	21 (26)	15 (26)	16 (23)
TAC [ml/mmHg]	Ruhe	1,1 (0,4)	1,4 (0,7)	1,3 (0,6)	1,1 (0,4)
	Belastung	1,1 (0,6)	1,0 (0,3)	1,1 (0,5)	1,0 (0,5)
	Δ	0,1 (0,6)	0,4 (0,5)	0,2 (0,6)	0,1 (0,4)
RVSW Index [mmHg x ml / m2]	Ruhe	9,7 (3,3)	10 (3,2)	9 (2,4)	10,8 (3,8)
	Belastung	18 (6,2)	16,4 (5,7)	15 (4,4)	20,4 (6,4)
	Δ	8,3 (5,1)	6,6 (4,8)	6,1 (3,8)	9,8 (5,5)
VO2 [ml/min]	Ruhe	251 (189)	289 (334)	232 (70)	268(266)
	Belastung	650 (657)	434 (164)	542(434)	660(712)
	Δ	384 (464)	219 (144)	310(389)	382(447)
VO2 [ml/min/kg]	Ruhe	3,4 (3)	3,9 (4,2)	3 (1,1)	3,8 (4,2)
	Belastung	8,4 (9,6)	5,8 (1,6)	6,6 (4,5)	9,1 (11,1)
	Δ	4,9 (6,3)	2,9 (1,6)	3,6 (4)	5,2 (6,9)
Ea-S [mmHg/ml]	Ruhe	1,86 (0,59)	1,7 (0,47)	1,7 (0,45)	1,88 (0,58)
	Belastung	2,12 (0,77)	1,9 (0,53)	1,92 (0,59)	2,23 (0,83)

Fortführung nächste Seite

		Überlebende n=85	Verstorbene n=22	mPAP ≤ 35mmHg	mPAP > 35mmHg
	Δ	0,29 (0,52)	0,3 (0,48)	0,25 (0,42)	0,33 (0,59)
Ea-P [mmHg/ml]	Ruhe	0,57 (0,19)	0,58 (0,17)	0,49 (0,15)	0,58 (0,18)
	Belastung	0,85 (0,39)	0,69 (0,2)	0,65 (0,22)	1 (0,41)
	Δ	0,33 (0,28)	0,18 (0,13)	0,18 (0,15)	0,43 (0,3)
avDO ₂ [ml/dl]	Ruhe	4,25(0,98)	4,02(0,51)	4,12(1,09)	4,21(0,72)
	Belastung	8,03(6,91)	5,64(0,91)	6,57(3,41)	8,37(7,95)
SaO ₂ [%]	Ruhe	93,6(3)	92,3(4)	93,3(3,5)	92,2(3,1)
	Belastung	91,4(4,8)	88,6(5,6)	91,8(3,9)	90(6,1)
SvO ₂ [%]	Ruhe	70,2(5,3)	70,3(5)	72,2(5)	68,7(4,9)
	Belastung	54,8(11,1)	57(8,1)	59,8(9,1)	50,6(9,8)
PaO ₂ [mmHg]	Ruhe	72,8(13,6)	70,5(17,7)	73,4(16)	68,2 (10,6)
	Belastung	71,5(18,6)	60,8(12,4)	68,4 (11,3)	69,7 (23,2)
PaCO ₂ [mmHg]	Ruhe	39,4(6,1)	37,9(4,9)	37,2(4,9)	39,2(4,7)
	Belastung	38,5(5,2)	38,6(5,3)	38,2(5,4)	38,8(5)
FEV ₁ (l/s)		1,69 (0,739)	1,477 (0,614)	1,82 (0,832)	1,603 (0,627)
TLC abs. (l)		5,175 (1,43)	4,72 (1,731)	5,407 (1,639)	4,905 (1,435)
VC abs. (l)		2,404 (0,92)	2,056 (0,988)	2,565 (1,077)	2,224 (0,838)

Tabelle A.3: Alle erhobenen Parameter des Studienkollektivs und Auswertung nach deren prognostischer Funktion bezüglich des Überlebens in der kontinuierlichen univariaten Cox-Regressionsanalyse. Aufgeführt ist jeweils die Signifikanz, das Hazard ratio und die AUC von ROC bei den in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikanten Parametern.

Parameter	Signifikanz	Hazard Ratio	AUC von ROC
Arterielle Hypertonie	0	0,126	0,726
dPAP Belastung	0	0,821	0,691
mPAP Belastung	0,003	0,893	0,843
Δ mPAP	0,005	0,907	0,835
Δ dPAP	0,005	0,882	0,756
O ₂ Aufnahme in Ruhe	0,005	12,733	0,391
SMW-Sättigung	0,006	0,933	0,795
TLCsoll	0,008	0,975	0,683
VCsoll	0,012	0,974	0,685
mSAP Belastung	0,012	0,97	0,513
sPAP Belastung	0,014	0,945	0,754
ZVD Ruhe	0,021	0,876	0,608
Δ sPAP	0,023	0,946	0,759
dRR Belastung	0,023	0,97	0,598
SVRI Belastung	0,024	0,999	0,621
Slope_DPG_CO_bett	0,025	0,962	0,661
FEV ₁ soll	0,031	0,979	0,576
PAWP Ruhe	0,04	0,889	0,692
sRR Ruhe	0,052	0,98	0,515
SVR Belastung	0,053	0,999	0,626
Slope_TPG_CO_bett	0,061	0,976	0,813
6MW Gehstrecke	0,063	0,996	0,731
PAP_change_bett_rel	0,069	0,292	0,797
artpO ₂ Belastung	0,077	0,966	0,76
Ortho	0,079	0,271	
PAdiastolisch_base	0,088	0,905	0,527

Fortführung nächste Seite

Parameter	Signifikanz	Hazard Ratio	AUC von ROC
meanSAP_base	0,09	0,974	0,447
PAsys_change_bett_rel	0,096	0,238	0,731
PAWP_bettfahrrad	0,102	0,941	0,814
PVR_change_bett_abs	0,105	0,992	0,687
meanPAP_base	0,108	0,93	0,585
PAWP_change_bett_abs	0,111	0,931	0,778
TPG_change_bett_abs	0,126	0,956	0,627
PVRI_bettfahrrad	0,129	0,997	
PVR_change_bett_rel	0,134	0,243	
PAdia_change_bett_rel	0,144	0,55	
PVR_bettfahrrad	0,146	0,996	
TPG_change_bett_rel	0,164	0,291	
spezTherapie	0,168	0,78	
PAP_change_beine_rel	0,176	11,624	
RRsystolisch_bettfahrrad	0,178	0,988	
Groesse	0,188	1,027	
AVDO ₂ _bettfahrrad	0,191	0,848	
TPG_bettf	0,195	0,976	
DPG_bettf	0,202	0,956	
DLCOcVAsoll	0,211	0,984	
DPG_change_bett_abs	0,212	0,947	
CO_change_beine_abs	0,226	350,246	
PulmoVitium	0,238	0,298	
Slope_PVR_CO_bett	0,258	0,999	
CVP_bettfahrrad	0,268	0,943	
HF_bettfahrrad	0,293	0,988	
Slope_PAWP_CO_bett	0,301	1,031	
CI_change_bett_rel	0,302	2,573	
artSO ₂ _bettfahrrad	0,317	0,964	
BNPpgml	0,339	1,001	
TLCabs	0,346	0,867	
HF_base	0,348	1,014	

Fortführung nächste Seite

Parameter	Signifikanz	Hazard Ratio	AUC von ROC
PA systolisch_base	0,35	0,978	
VCabs	0,352	0,809	
Rr diastolisch_base	0,357	0,986	
CO_change_bett_abs	0,358	1,155	
CI_change_bett_abs	0,359	1,328	
venSO ₂ _base	0,377	1,04	
SVRI_base	0,399	1	
O ₂ Aufnahme_bettfahrrad	0,401	0,484	
CO_bettfahrrad	0,419	1,094	
KHK	0,425	0,924	
sysLVEF	0,425	0,971	
SVR_base	0,431	0,999	
O ₂ Aufnahme_change_bett_abs	0,444	0,519	
AortVitium	0,449	0,622	
FEV ₁ abs	0,454	0,798	
artpCO ₂ _base	0,475	0,972	
RR diastolisch_beine	0,476	1,053	
CI_bettfahrrad	0,478	1,203	
DPG_base	0,48	1,038	
Slope_CI_CO_bett	0,511	3,916	
Nephro	0,554	1,353	
Gewicht	0,557	0,993	
AVDO ₂ _base	0,578	0,834	
CO_change_bett_rel	0,596	1,585	
O ₂ Aufnahme_change_bett_rel	0,596	0,893	
EzuE	0,639	0,916	
MitrVitium	0,665	0,827	
artpO ₂ _base	0,724	1,006	
COPD	0,728	1,003	
PVR_base	0,743	1,001	
PVRI_base	0,751	1	
TrikusVitium	0,765	0,894	

Fortführung nächste Seite

Parameter	Signifikanz	Hazard Ratio	AUC von ROC
CI_base	0,768	0,841	
Slope_O2Aufnahme_CO_bett	0,782	0,523	
DPG_change_bett_rel	0,802	0,973	
NYHA	0,815	0,772	
artpCO2_bettfahrrad	0,833	1,011	
Slope_PAP_CO_bett	0,867	1,001	
CO_base	0,873	1,03	
VHF	0,873	0,968	
PAWP_change_bett_rel	0,888	0,963	
Slope_PAsys_CO_bett	0,898	0,999	
Slope_PAdia_CO_bett	0,913	0,999	
venSO2_bettfahrrad	0,925	1,002	
Gastro	0,928	0,959	
artSO2_base	0,942	1,005	
Geburtsdatum	0,946	1	
TPG_base	0,962	1,001	
Endorino	0,964	1,023	
TSH	0,968	1,011	
BSA	0,982	1,021	
Alter	0,993	1	
Schilddrüse	0,998	1	

B

FORMELN UND DEFINITIONEN

$$DPG = dPAP - PAWP[mmHg] \quad (B.1)$$

$$TPG = mPAP - PAWP[mmHg] \quad (B.2)$$

$$PVR = \frac{mPAP - PAWP}{CO} = \frac{TPG}{CO} \rightarrow \frac{mmHg}{l/min} = \text{Wood Units(WU)} \quad (B.3)$$

$$SVR = \frac{80 \times (mRR - CVP)}{CO} \rightarrow \frac{mmHg}{l/min} = \text{Wood Units(WU)} \quad (B.4)$$

$$SVRI = \frac{80 \times (mRR - CVP)}{CI} \quad (B.5)$$

$$SV = \frac{CO}{HF} \rightarrow \frac{l \times min}{min} = l \quad (B.6)$$

$$PPD = sPAP - dPAP[mmHg] \quad (B.7)$$

$$SPD = sRR - dRR[mmHg] \quad (B.8)$$

$$PAC = \frac{SV}{PPD} = \frac{CO/HF}{sPAP - dPAP} \times [l/mmHg] \quad (B.9)$$

$$TAC \text{ o. } SAC = SV/SPD = \frac{CO/HF}{sRR - dRR} [l/mmHg] \quad (B.10)$$

$$\begin{aligned} SW &= \text{endsystolic pressure (ESP)} \times SV \\ &= 0,9 \times RR_{sys} \times SV \rightarrow [mmHg \times l] \end{aligned} \quad (B.11)$$

siehe [26]

$$\text{endsystolic pressure(ESP)} = 0,9 \times RR_{sys} \quad (B.12)$$

siehe [27] [73] [26]

$$SWrv = (mPAP - RAP(CVP)) \times 0,0136 \times SV [mmHg \times l] \quad (B.13)$$

siehe [122]

$$TPR = mPAP/CO = WU \quad (B.14)$$

$$\begin{aligned} Ea - S &= \text{Arterial elastance (systemisch)} \\ &= 0,9 \times RR_{sys} / \text{stroke volume} (mmHg/ml) \end{aligned} \quad (B.15)$$

siehe [26] [73]

$$\begin{aligned} Ea - P &= \text{Arterial elastance (pulmonal)} \\ &= sPAP / \text{Strokevolume} \end{aligned} \quad (B.16)$$

$$APMHR (\text{AgePredictedMax.HeartRate}) = 220 - \text{Alter (nach Astrand)} \quad (\text{B.17})$$

$$APMHRR (\text{AgePredictedMax.HeartRateReserve}) = APMHR - HF_{\text{Ruhe}} \quad (\text{B.18})$$

$$(HF - Reserve) = \Delta HF / APMHRR \quad (\text{B.19})$$

$$\text{Chronotrope Inkompetenz}(CI) = HF - Reserve < 80\% \text{ o. } 62\% \quad (\text{B.20})$$

$$\text{Alternative CI} = HF \text{ Belastung} < 0,8 \times APMHR \quad (\text{B.21})$$

$$\text{Arterial elastance } 0.9 \times BP \text{ systole} / \text{stroke volume} \quad (\text{B.22})$$

siehe [143]

$$\text{End - systolic elastance } 0.9 \times BP \text{ systole} / \text{end - systolic volume} \quad (\text{B.23})$$

siehe [143]

$$\text{Stroke index} \times = (\text{stroke work} / BSA) \quad (\text{B.24})$$

Legende

<i>DPG</i>	diastolischer pulmonaler Gradient
<i>TPG</i>	Transpulmonaler Gradient
<i>PVR</i>	pulmonal vaskuläre Resistance (Widerstand)
<i>SV</i>	Schlagvolumen
<i>PPD</i>	pulmonaler Puls Druck (PPP-pulmonary pulse pressure)
<i>SPD</i>	systemischer Puls Druck
<i>PAC</i>	pulmonal arterielle Compliance
<i>SAC/TAC</i>	systemisch/Total arterielle Compliance
<i>Ea – S</i>	systemische arterielle Elastance
<i>Ea – P</i>	pulmonale arterielle Elastance
<i>SW</i>	stroke work
<i>SW_{rv}</i>	right ventricular stroke work
<i>SVR</i>	systemische vaskuläre Resistance (Widerstand)

RR = Blutdruck , s = systolisch, d = diastolisch, m = mittleren/gemittelten