

Aus der Missionsärztlichen Klinik, Innere Medizin, Akademisches Lehrkrankenhaus
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

Analyse der Herzvorhöfe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Maximilian Römmelt

aus Würzburg

Würzburg, März 2019

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

Koreferent: Prof. Dr. med. Stefan Frantz

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2019

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie	1
1.2 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	3
1.3 Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie	4
1.4 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie	5
1.5 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie	7
1.5.1 Klinische Symptome	10
1.5.2 Elektrokardiogramm.....	10
1.5.3 Lungenfunktion und arterielle Blutgase.....	11
1.5.4 Echokardiographie	11
1.5.5 Ventilations-/Perfusionsszintigraphie	13
1.5.6 Rechtsherzkatheter.....	13
1.5.7 Laborwerte und Biomarker.....	14
1.5.8 Tests der funktionellen Kapazität.....	15
1.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie	15
1.7 Herausforderung pulmonale Hypertonie bei Älteren	17
1.7.1 PH-Kollektiv im Wandel	17
1.7.2 Besonderheiten bei älteren PH-Patienten.....	18
1.8 Herzvorhöfe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie	19
1.9 Zentrale Rolle der Echokardiographie	20
1.9.1 RA/LA-Quotient.....	20
2. Zielsetzung	22
3. Material und Methoden	23
3.1 Methodik	23
3.1.1 Studiendesign	23
3.1.2 Datenerfassung.....	24
3.1.3 Analyse der Vorhofgröße	24
3.1.4 Analyse des Herzrhythmus	25
3.1.5 Analyse des Zusammenhangs von Herzrhythmus, Vorhofgröße und PCWP.....	25
3.1.6 Korrelationen von Vorhofgröße und Hämodynamik.....	25
3.2 Patientenkollektiv	26

3.3	Statistische Auswertung	28
4.	Ergebnisse	30
4.1	Überblick über die Studienpopulation	30
4.2	Analyse der Vorhofgrößen	37
4.2.1	PH vs. Kontrollgruppe	37
4.2.2	PAH/CTEPH vs. Kontrollgruppe	41
4.2.3	Einzelne Gruppenvergleiche	46
4.2.4	Zusammenfassung	50
4.3	Analyse des Herzrhythmus	51
4.3.1	Überblick über Studienpopulation	51
4.3.2	Zusammenfassung	53
4.4	Analyse des Zusammenhangs von Herzrhythmus, Vorhofgröße und PCWP	54
4.4.1	Gruppe PH	54
4.4.2	Gruppe PAH/CTEPH	57
4.4.3	Analyse der einzelnen Diagnosegruppen	63
4.4.4	Zusammenfassung	63
4.5	Korrelationen von Vorhofgröße und Hämodynamik	64
4.5.1	Gruppe PH	64
4.5.2	Gruppe PAH/CTEPH	67
4.5.3	Zusammenfassung	70
5.	Diskussion	71
5.1	Diskussion der Ergebnisse	71
5.1.1	Diskussion der Vorhofgrößen	71
5.1.2	Diskussion des Herzrhythmus	74
5.1.3	Diskussion des Zusammenhangs von Herzrhythmus und Vorhofgröße..	75
5.1.4	Diskussion des Zusammenhangs von Vorhofgröße und Hämodynamik .	76
5.2	Diskussion des Patientenkollektivs	78
5.3	Diskussion der Methodik	80
5.4	Zusammenfassung der Diskussion	82
6.	Zusammenfassung	83
7.	Anhang	85
7.1	Abkürzungsverzeichnis	85

7.2 Tabellen, Abbildungen, Diagramme.....	89
7.2.1 Tabellenverzeichnis	89
7.2.2 Abbildungsverzeichnis	91
7.2.3 Diagrammverzeichnis	91
7.3 Literaturverzeichnis.....	94
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

1. Einleitung

Das Wissen über die pulmonale Hypertonie (PH) ist einem ständigen Wandel unterworfen. Seit der Beschreibung durch Professor Dr. Julius Klob aus Wien im Jahr 1865 als „Enderteriitis pulmonalis deformans“ konnte ein enormer Zuwachs an Verständnis für die Erkrankung verzeichnet werden.

Die erste internationale Konferenz für pulmonale Hypertonie fand 1973 in Genf statt. Einer der Anlässe war der epidemische Anstieg von PH-Fällen zwischen 1967 und 1972 auf Grund der Einnahme des Appetitzüglers Aminorex. Auf dieser Versammlung wurde anhand von Daten gesunder Probanden erstmalig eine Definition des physiologischen Drucks in der Lungenstrombahn und somit auch der pulmonalen Hypertonie formuliert [1].

Seit 1998 werden in regelmäßigen Abständen weltweite Konferenzen zum Thema pulmonale Hypertonie abgehalten. Die sechste und bisher letzte Weltkonferenz fand 2018 in Nizza statt, die Ergebnisse wurden jedoch noch nicht veröffentlicht. Die Ergebnisse der fünften Weltkonferenz aus dem Jahr 2013 sind hingegen bereits publiziert. In 12 Arbeitsgruppen wurden die neuesten Erkenntnisse bezüglich Diagnostik und Therapie der Erkrankung diskutiert und Definition und Klassifikation der PH dem aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst [2].

1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie

Die PH wird als eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe definiert. Diese hämodynamische Definition, basierend auf Messwerten der Rechtsherzkatheteruntersuchung, wurde bei der ersten PH-Weltkonferenz in Genf im Jahr 1973 erstmals eingeführt. Sie wurde im Rahmen des *4. World Symposium on Pulmonary Hypertension* 2008 in Dana Point, Kalifornien bestätigt und spiegelt sich auch in den europäischen Leitlinien von 2015 wider [3].

Der zwischenzeitlich eingeführte Begriff der „Borderline-PH“ für Patienten mit mPAP-Werten zwischen 21 und 24 mmHg zeigt an, dass bereits ein Druck > 20 mmHg pathologisch ist. Allerdings ist unklar, welche Konsequenzen aus solchen Werten zu ziehen sind [4].

Die präkapilläre PH ist definiert durch einen mPAP ≥ 25 mmHg bei gleichzeitigem Vorliegen eines pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (PCWP) ≤ 15 mmHg. Dies gilt gleichermaßen für alle Formen der präkapillären PH (pulmonalarterielle PH (PAH)),

PH bei Lungenerkrankungen (PH 3), chronisch thromboembolische PH (CTEPH) und PH bei multifaktorieller Genese (PH 5)). Bei der PAH ist der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) definitionsgemäß auf > 3 Wood-Einheiten (WU) erhöht, dies entspricht $> 240 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$. Gleichzeitig müssen die restlichen präkapillären Formen (PH 3, CTEPH und PH 5) ausgeschlossen werden [3].

Als Indikator für die Zuteilung zur Gruppe der postkapillären PH (PH bei Linksherzerkrankungen (PH 2), PH 5) wird weiterhin ein PCWP > 15 mmHg angesehen [3]. Diese Abgrenzung steht jedoch aktuell im Hinblick auf Patienten mit Linksherzerkrankung bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) in der Diskussion, da bei diesen Patienten der PCWP hochnormal oder nur leicht erhöht gemessen werden kann [4].

Die noch 2010 gebräuchliche Unterteilung der postkapillären PH in passiv und reaktiv wurde mittlerweile wieder verlassen und durch eine neue Nomenklatur basierend auf anderen Messwerten ersetzt. Auch der Begriff der „out of proportion PH“ für reaktive postkapilläre PH wurde in den derzeit gültigen Leitlinien fallen gelassen.

Stattdessen wird die Gruppe der PH 2 neu in isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH) und kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH (Cpc-PH) unterteilt. Die Unterscheidung erfolgt an Hand des diastolischen Druckgradienten (DPG) und des PVR [3].

Tabelle 1 Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (nach [3])

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppe
Pulmonale Hypertonie	mPAP ≥ 25 mmHg	Alle Gruppen
Präkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg	PAH (PVR > 3 WU) PH bei Lungenerkrankungen CTEPH PH mit unklarem/multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg PCWP > 15 mmHg	PH bei Linksherzerkrankungen PH mit unklarem/multifaktoriellem Mechanismus
Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)	DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU	
Kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU	

1.2 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die erste Klassifizierung der PH in eine primäre und eine sekundäre Form wurde 1951 durch Dresdale vorgelegt [5].

Eine der heutigen Klassifikation ähnliche Untergliederung der PH nach Pathophysiologie, klinischen Gesichtspunkten und Therapieoptionen in fünf Gruppen wurde erstmals bei der Weltkonferenz in Evian 1998 erarbeitet [6].

Diese klinische Klassifikation der PH wurde bei den Weltkonferenzen 2003 in Venedig und 2008 in Dana Point jeweils aktualisiert und dem aktuellen Wissensstand angepasst (Tabelle 2).

Auch bei der aktuellsten Klassifikation von 2013 wurden erneut einige kleinere Anpassungen vorgenommen, ohne die Grundstruktur der Untergliederung zu verändern. Unter anderem wurden drei Genmutationen zur Gruppe 1.2 der hereditären PAH hinzugefügt (SMAD9, CAV1, KCNK3) und die PH bei chronisch hämolytischer Anämie aus der Gruppe 1.4 zur Gruppe 5.1 verschoben [7].

1	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1	Idiopathische PAH
1.2	Hereditäre PAH
1.2.1	BMPR-2-Mutationen
1.2.2	ALK-1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiektasie)
1.2.3	Unbekannte Mutationen
1.3	Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4	Assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewbserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	Portaler Hypertension
1.4.4	Angeborenen Herzfehlern
1.4.5	Schistosomiasis
1.4.6	Chronisch haemolytischer Anämie
1.5	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
1'	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2	Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung
2.1	Systolische Dysfunktion
2.2	Diastolische Dysfunktion
2.3	Valvuläre Erkrankungen
3	Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
3.2	Interstitielle Lungenkrankheiten
3.3	Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4	Schlafbezogene Atemstörungen
3.5	Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6	Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7	Fehlentwicklungen
4	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5	Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1	Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2	Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.3	Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4	Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse
<p>BMPR-2: bone morphogenetic protein receptor-2; ALK-1: activin-receptor-like kinase 1 gene.</p>	

Abbildung 1 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Dana Point 2008 [8]
 © Georg Thieme Verlag KG

1.3 Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie

Es existieren wenige weltweite Daten zur Inzidenz der PH. Die Prävalenz wird in Großbritannien mit 97 Fällen pro 1 Million Einwohner angegeben [3]. Obwohl man davon ausgeht, dass die PH infolge Linksherzerkrankungen die größte Untergruppe darstellt, fehlen weiterhin Daten, die einen Vergleich der Prävalenz der einzelnen Gruppen ermöglichen. Während in den Industriestaaten vor allem die Gruppen 2 und

3 eine wichtige Rolle spielen, sind dies weltweit gesehen die PH assoziiert mit Schistosomiasis und die PH in Folge des Aufenthalts in großer Höhe [3].

Für die Untergruppe der PAH liegen hingegen mittlerweile eine ganze Reihe von aktuellen epidemiologischen Daten vor. Sie gilt weiterhin als seltene Erkrankung. In Europa liegt die Prävalenz bei 15-60 Patienten pro 1 Million Einwohner und die Inzidenz bei 5-10 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr [9]. In einer Register-Studie aus Frankreich wurden dabei 40% der Patienten der idiopathischen PAH zugerechnet [10].

Noch in den 1980er Jahren wurde das PAH-Kollektiv als vornehmlich jung und weiblich charakterisiert. In einer Register-Arbeit von 1987 aus den USA betrug das mittlere Alter 36,4 Jahre und nur ca. 10% der Patienten waren bei Aufnahme älter als 60 Jahre. Darüberhinaus lag das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 1,7:1 [11]. Durch aktuelle Registerdaten ändert sich jedoch das Bild der PAH. In der europaweit angelegten prospektiven Register-Studie COMPERA mit 28 beteiligten PAH-Zentren ergab sich ein Patientenalter von 71 Jahren im Median. Während bei den jungen Patienten mit einem Alter von 54 Jahren im Median das Geschlechterverhältnis auch in dieser aktuellen Arbeit eindeutig auf Seiten der Frauen lag (2,3:1), war es bei den älteren Patienten > 65 Jahren (75 Jahre im Median) beinahe ausgeglichen (1,2:1) [12]. Diese Zahlen zeigen, dass ältere Patienten bei der Diagnose PAH mittlerweile eine große Rolle spielen.

1.4 Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie

Bei Betrachtung der Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie muss man unterscheiden zwischen PH in Folge Herz- oder Lungenerkrankungen und der PAH.

Bei der PH bei Linksherzerkrankungen (systolische und diastolische Dysfunktion, Aorten- und Mitralklappenvitien) kommt es als Reaktion auf den Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks bzw. des PCWP und einer pulmonal venösen Stauung zu einer Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks (postkapilläre pulmonale Hypertonie). Resultiert diese Druckerhöhung rein aus einem passivem Rückstrom in die Lungengefäße, so bleibt der transpulmonale Gradient (TPG = mPAP – PCWP) mit ≤ 12 mmHg normal und man spricht von einer postkapillären passiven PH. Kommt es jedoch als Folge der pulmonalen Stauung zu reaktiven

strukturellen Veränderungen der Lungenstrombahn, steigt der TPG auf > 12 mmHg an und man spricht von einer reaktiven PH [13]. Diese Nomenklatur aus den europäischen Leitlinien von 2010 wurde in den Leitlinien von 2015 jedoch zu Gunsten einer Unterteilung mit Hilfe des diastolischen Druckgradienten (DPG = diastolischer PAP – mPCWP) in isolierte post-kapilläre und kombinierte post- und prä-kapilläre PH verlassen [3].

Bei Patienten mit PH in Folge chronischer Lungenerkrankungen ist die pulmonale Druckerhöhung das Resultat des Zusammenspiels verschiedener Punkte: mechanische Faktoren, reflexbedingte hypoxische Vasokonstriktion und strukturelle Veränderungen der Lungengefäße (sog. Remodeling) [14]. Betroffen sind vor allem Patienten mit COPD und idiopathischer Lungenfibrose.

Abzugrenzen davon ist die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH). Diese Form der PH ist eine Komplikation der akuten Lungenarterienembolie (LAE) und wird ausgelöst durch fibro-thrombotisches Material, das nicht abgebaut wird und zu partieller oder kompletter Obstruktion pulmonaler Gefäße führt. Von den Thromben einer akuten LAE unterscheiden sich die chronischen pulmonalen Emboli durch eine höhere Adhärenz zur Gefäßwand und einen komplexeren zellulären Aufbau. Warum nur eine Minderheit der Patienten mit einer LAE eine CTEPH entwickelt, ist weiterhin nicht abschließend geklärt [15].

Im Gegensatz dazu entsteht die PAH primär durch funktionelle und strukturelle Veränderungen der Lungenstrombahn. Obwohl die Pathogenese sehr heterogen ist und neben genetischer Disposition auch verschiedene Risikofaktoren im Verdacht stehen, die Erkrankung zu begünstigen, werden drei pathologische Merkmale als charakteristisch für alle Formen der PAH angesehen: zum einen das Auftreten von in-Situ-Thrombosen als Folge einer endothelialen Dysfunktion. Zum anderen die chronische Vasokonstriktion, ausgelöst durch ein Ungleichgewicht vasokonstriktiver und vasodilatativer Faktoren, die schließlich zu einer Hypertrophie der glatten Muskelzellen der Lungengefäße führt. Drittens entzündliche und proliferative Prozesse in der Gefäßwand (vaskuläres Remodeling) [16].

Betroffen sind hierbei alle Schichten der Gefäßwand kleiner pulmonaler Arterien und Arteriolen [17]. Letztendlich führt dies zu einer fortschreitenden Verminderung des Gefäßlumens und somit zu einem Anstieg von PVR und PAP (siehe Abbildung 2).

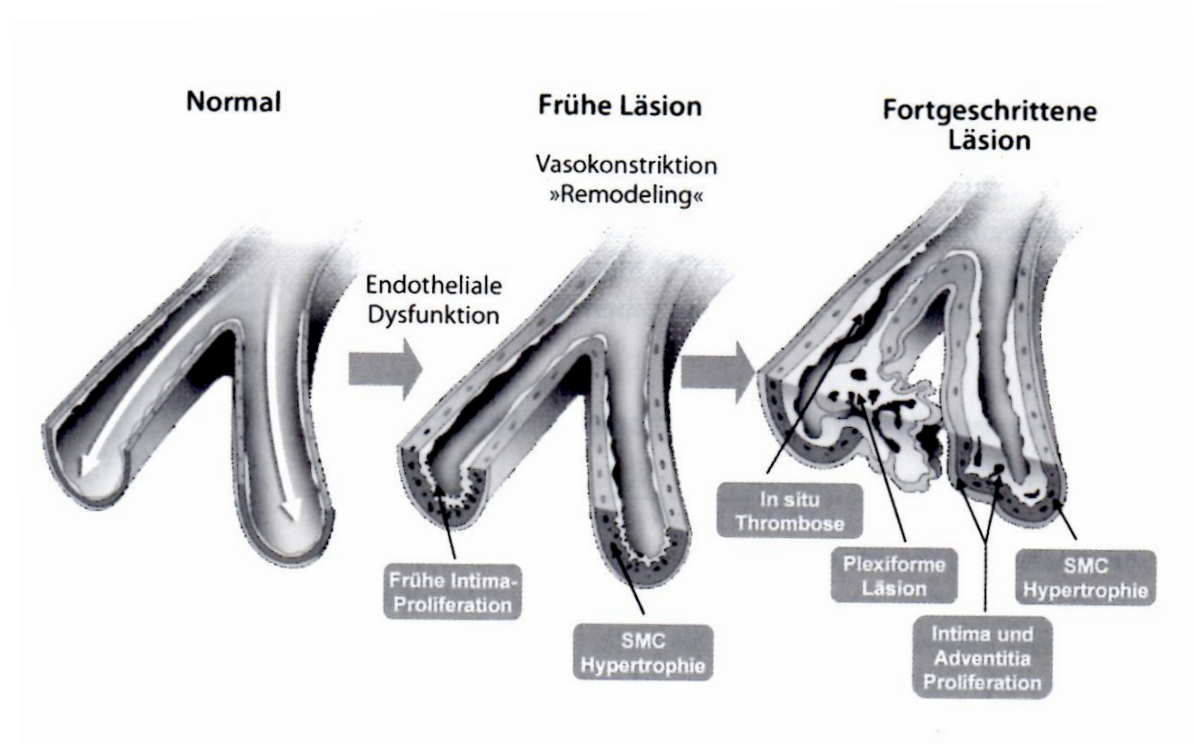


Abbildung 2 Pathophysiologie der PAH [18].

Vaskuläre Läsionen bei pulmonal arterieller Hypertonie. Endotheliale Dysfunktion, Vasokonstriktion durch Hypertrophie glatter Muskelzellen und vaskuläres Remodeling führen zu einer Verminderung des Gefäßlumens und schließlich zu einem Anstieg von PAP und PVR. SMC (*smooth muscle cell, glatte Muskelzelle*).

© Springer Nature

Die verschiedenen Risikofaktoren spiegeln sich auch in der Klassifikation der PAH wieder. Als Beispiele seien bestimmte Genmutationen (z.B. BMPR2), die Einnahme von Medikamenten wie dem Appetitzügler Aminorex und eine bestehende HIV-Infektion genannt.

Folge aller Formen der PH ist eine zunehmende Rechtsherzinsuffizienz. Auf Grund der chronischen Druckbelastung durch die erhöhte Nachlast (PVR) kommt es zu strukturellen Veränderungen des rechten Ventrikels im Sinne einer Hypertrophie und Dilatation. Dies führt in schweren Fällen letztendlich zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion mit Abnahme des Herzzeitvolumens mit den typischen klinischen Symptomen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Diese endet unbehandelt innerhalb weniger Jahre letal. Die rechtsventrikuläre hämodynamische Funktion zeigt sich hierbei als einer der entscheidenden Parameter für die Mortalität [19].

1.5 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Die Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie umfasst eine

Reihe von Untersuchungen und Überlegungen, um die Diagnose zu bestätigen, sie innerhalb der klinischen Klassifikation einzuordnen und den Schweregrad der Erkrankung einzuschätzen.

Eine zentrale Rolle zu Beginn des diagnostischen Algorithmus spielt dabei die Echokardiographie. Durch sie entscheidet sich, ob ein Verdacht auf PH besteht und weitere Untersuchungen eingeleitet werden müssen. Ziel ist es, zuerst die häufigeren Formen der PH zu erkennen, dann die CTEPH auszuschließen und schließlich die verschiedenen Formen der PAH und die multifaktoriellen Ursachen der Gruppe 5 zu unterscheiden. Die idiopathische PAH verbleibt dann als Ausschlussdiagnose [20].

Abbildung 3 zeigt den Diagnose-Algorithmus der europäischen Leitlinien von 2015.

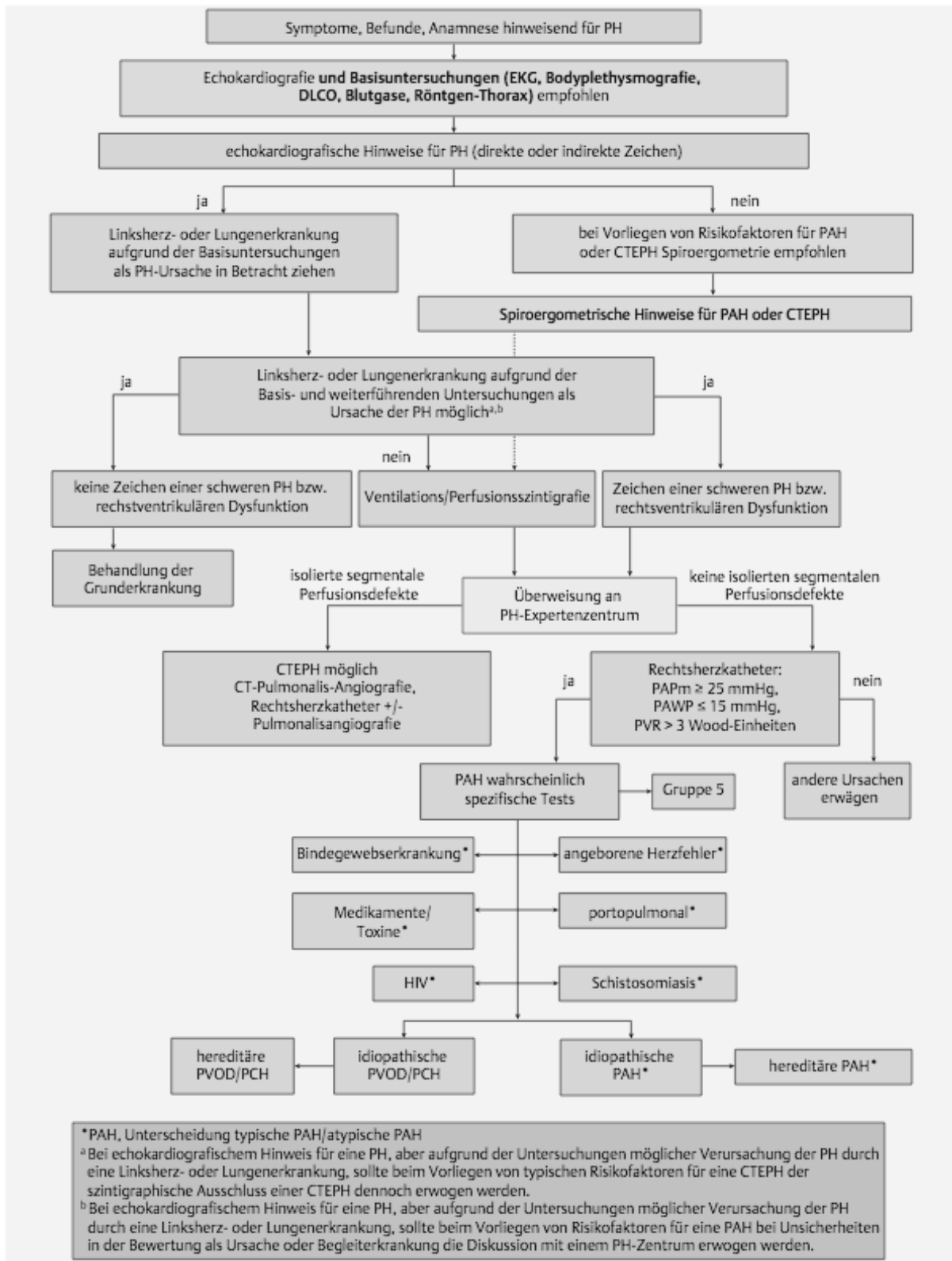


Abbildung 3 Diagnosealgorithmus der PH der europäischen Leitlinien von 2015 [21]

DLCO (diffusing capacity of carbon dioxide, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); EKG (Elektrokardiogramm); HIV (Humanes Immundefizienz-Virus); PCH (pulmonary capillary hemangiomatosis, pulmonal-kapilläre Hämangiomatose); PVOD (pulmonary venoocclusive disease, pulmonale venookklusive Erkrankung).
 Originalversion aus [3] 0,04

1.5.1 Klinische Symptome

Die Symptome der PH sind unspezifisch. Im Vordergrund steht Belastungsdyspnoe. Des Weiteren kommen Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Synkopen, Thoraxschmerzen sowie periphere Ödeme vor [11]. In fortgeschrittenem Krankheitsstadium kommen Beschwerden in Ruhe hinzu. Ebenso zeigen sich dann körperliche Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz wie gestaute Halsvenen, Lebervergrößerung und Aszites [22].

Anhand der klinischen Belastbarkeit des Patienten kann eine Einschätzung des Schweregrads der PH erfolgen. Hierfür wird die funktionelle Klassifikation der World Health Organization (WHO) in vier Klassen analog der NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz verwendet. Klasse I entspricht dabei Patienten mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität, wohingegen in Klasse IV Beschwerden bereits in Ruhe auftreten. Trotz der hohen Untersuchervariabilität zeigt diese einfache Art der subjektiven Einschätzung der Belastbarkeit einen hohen prognostischen Wert hinsichtlich der Überlebensrate [23].

Auf Grund der unspezifischen Symptome wird die Diagnose PH mit ca. 2 Jahren nach Symptombeginn jedoch oft erst verspätet gestellt [11] [24]. Laut französischer Registerdaten waren bei Diagnosestellung 75% der Patienten hinsichtlich ihrer Symptome den WHO-Klassen III und IV zuzuordnen und somit klinisch bereits erheblich eingeschränkt [10].

1.5.2 Elektrokardiogramm

Bei einem Großteil der Patienten mit iPAH finden sich im Elektrokardiogramm (EKG) Zeichen der Rechtsherzhypertrophie sowie eine Rechtslagedeviation [11]. Auf Grund der geringen Sensitivität (55%) und Spezifität (70%) erscheint das EKG zwar nicht als Screening-Methode für eine PH geeignet [20]. Jedoch spielt es eine große Rolle bei der Detektion von supraventrikulären Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern (VHF) und Vorhofflattern. Die Inzidenz für supraventrikuläre Tachykardien liegt bei PH-Patienten bei 3% pro Jahr [25], laut anderer Daten kumulativ bei 25% nach fünf Jahren [26]. Diese Episoden gehen in einem Großteil der Fälle mit einer klinischen Verschlechterung einher [25].

1.5.3 Lungenfunktion und arterielle Blutgase

Mit Hilfe einer Bodyplethysmographie und arterieller Blutgase können Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankungen als Ursache einer PH identifiziert werden [20]. Bei PAH-Patienten finden sich im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung meist nur leicht bis mäßig reduzierte Lungenvolumina. Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) ist jedoch häufig eingeschränkt. Dies korreliert signifikant mit der Schwere der Erkrankung [27, 28].

PAH-Patienten zeigen in der Blutgasuntersuchung einen leicht verminderten Sauerstoffpartialdruck (pO_2) sowie auf Grund einer Hyperventilation einen leicht bis mittelgradig vermindertem Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2). Eine Hypokapnie stellt hierbei einen unabhängigen Prognosefaktor für die Sterblichkeit dar [29].

Bei der PH in Folge einer COPD hingegen imponieren in der Lungenfunktion eine irreversible Obstruktion zusammen mit erhöhtem Residualvolumen und verminderter Diffusionskapazität [30]. Im Vergleich zu COPD-Patienten ohne PH weist die Blutgasuntersuchung bei diesen PH-Patienten einen verminderten pO_2 auf, der während Belastung noch weiter abfällt [31].

Eine verminderte Diffusionskapazität bei insgesamt verminderten Lungenvolumina weist auf eine interstitielle Lungenerkrankung hin, zum Beispiel eine Lungenfibrose [30].

1.5.4 Echokardiographie

Wie bereits oben erwähnt, spielt die transthorakale Echokardiographie eine zentrale Rolle bei der Diagnostik einer PH. Sie erlaubt die Messung verschiedener Parameter des rechten und linken Herzens und wird bei allen Patienten mit vermuteter PH empfohlen. Dabei steht sie zum einen am Beginn des diagnostischen Ablaufes zur Klärung der Verdachtsdiagnose, ist aber auch als Screening-Methode und zur Verlaufsbeobachtung geeignet [20].

Einer der wichtigsten echokardiographischen Parameter ist der systolische pulmonal arterielle Druck (sPAP), der basierend auf der vereinfachten Bernoulli-Gleichung anhand der maximalen trikuspidalen Regurgationsgeschwindigkeit (TRG) und des rechtsatrialen Drucks (RAP) abgeschätzt wird.

$$sPAP = 4 \times (TRG)^2 + RAP$$

Unwahrscheinlich erscheint dabei eine PH bei einem sPAP < 36 mmHg,

wahrscheinlich hingegen ab einem sPAP von 50 mmHg. Bei Werten zwischen diesen beiden Grenzen ist eine PH möglich [20]. In den neuesten europäischen Leitlinien von 2015 wird empfohlen, anstelle des sPAP ausschließlich die maximale TRG als Parameter zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PH zu verwenden, um Ungenauigkeiten durch Verwendung der oben genannten Formel und des geschätzten RAP zu vermeiden [3].

Ferner existieren weitere Parameter, die in Kombination mit einer erhöhten TRG auf eine PH hinweisen können. Darunter sind Werte, welche die Ventrikel, die Pulmonalarterie, den inferioren Abschnitt der Vena cava sowie den rechten Vorhof betreffen.

Als prognostische Parameter können bei der Echokardiographie unter anderem die longitudinale Verkürzung des rechten Ventrikels (TAPSE, ungünstig < 15 mm), die Größe des rechten Vorhofs (ungünstig > 27 cm²) und der Tei-Index (ungünstig $< 0,83$) herangezogen werden [20].

Darüberhinaus können Herzklappenerkrankungen und eine systolische und/oder diastolische Dysfunktion festgestellt werden, die auf eine Linksherzerkrankung als Ursache der PH und somit Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe 2 hinweisen. Die Diagnose einer manifesten Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion gelingt dabei mittels Messung der Ejektionsfraktion. Schwieriger gestaltet sich die Diagnose bei überwiegender oder ausschließlich diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels [13]. Diese kann vermutet werden, wenn neben klinischen Zeichen wie Alter > 65 Jahren und typischen Begleiterkrankungen wie z.B. Adipositas, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Vorhofflimmern und Diabetes mellitus, bestimmte echokardiographische Hinweise vorliegen. Dazu zählen u.a. eine Dilatation des linken Vorhofs, eine linksventrikuläre Hypertrophie, Veränderungen des mitralen und pulmonalen venösen Flussprofils sowie Hinweise auf einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck [32] [33].

Eine Diagnose gestaltet sich oftmals schwierig und eine Differenzierung zwischen PAH und PH 2 bei diastolischer Herzinsuffizienz ist echokardiographisch in vielen Fällen nicht zuverlässig möglich. Diese Problematik erscheint umso wichtiger, da sich daraus direkte therapeutische Konsequenzen ableiten [13].

1.5.5 Ventilations-/Perfusionsszintigraphie

Zum Ausschluss einer CTEPH sollte bei jedem Patienten im Laufe der diagnostischen Abklärung eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie (V/Q-Szintigraphie) durchgeführt werden. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, da bei dieser Diagnose eine potentiell kurative Therapieoption in Form einer pulmonalen Endarteriektomie zu Verfügung steht [20].

Die V/Q-Szintigraphie ist mit einer höheren Sensitivität von ca. 97% einer Kontrastmittel-gestützten Computertomographie (Angio-CT) (Sensitivität 51%) bei ähnlicher Spezifität bei der Diagnosefindung deutlich überlegen und bleibt somit das Mittel der Wahl [34].

1.5.6 Rechtsherzkatheter

Die Definitionen der PH und PAH beziehen sich auf invasiv gemessene Parameter der kardialen Hämodynamik. Zur Diagnosesicherung einer PH und Indikationsstellung zur gezielten Therapieeinleitung für Patienten mit PAH ist somit eine invasive Messung mittels Rechtsherzkatheter (RHK) erforderlich. Auch um zuverlässig zwischen PAH und PH in Folge einer Linksherzerkrankung unterscheiden zu können, ist ein RHK indiziert. Insbesondere wenn es sich dabei um Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion handelt und somit die echokardiographische Unterscheidung schwierig ist [13].

Für die Diagnosestellung ist die Messung des mPAP, für die Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer PH die Messung des PCWP maßgeblich. Des Weiteren werden der Druck im rechten Atrium und Ventrikel, das Herzzeitvolumen (HZV) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) erfasst [35].

Als Prognoseparameter dienen der rechtsatriale Druck (ungünstig > 14 mmHg), der Cardiac Index (CI, Herzindex, ungünstig < 2,0 l/min/m²), der sich aus dem HZV ergibt, und in den aktuellen europäischen Leitlinien auch die SvO₂ (ungünstig < 60%) [3].

Bei Patienten mit PAH sollte zudem eine pulmonale Vasoreagibilitätstestung mit einem Vasodilatator (z.B. Stickstoffmonoxid) erfolgen, um diejenigen zu identifizieren, die für eine Therapie mit Kalziumantagonisten in Frage kommen. Eine positive Reaktion ist dabei definiert als ein Abfall des mPAP und des PVR um 20%. In einer Studie zeigten 12,6% der iPAH-Patienten eine akute Vasoreagibilität, von

denen wiederum die Hälfte von einer langfristigen Therapie mit Kalziumantagonisten profitierten [36].

1.5.7 Laborwerte und Biomarker

Nach Diagnose einer PAH im RHK dienen verschiedene Laborwerte der gezielten Unterscheidung der zu Grunde liegenden Ätiologie. Dabei kommen neben laborchemischen Routineparametern, der Hämatologie und Schilddrüsenwerten auch spezielle Laborparameter zum Einsatz. Hier ist vor allem die Serologie zur Identifizierung einer möglichen Hepatitis, Kollagenose, wie zum Beispiel Lupus erythematoses oder Sklerodermie, oder HIV-Infektion zu nennen [20].

Schilddrüsenwerte sollten bei bestehender PH regelmäßig kontrolliert werden, da sich eine Dysfunktion auch im Laufe der Zeit entwickeln und zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation beitragen kann [37].

Drei Biomarker spielen eine Rolle bei der initialen Abschätzung des Schweregrades und der Verlaufskontrolle einer PH.

Die Harnsäure scheint bei rechtsseitiger kardialer Ischämie und Rechtsherzversagen vermehrt gebildet zu werden und wurde bei Patienten mit schwerer PAH erhöht gemessen. Erhöhte Werte könnten auf eine schlechte Prognose hindeuten. Jedoch sind Harnsäurespiegel von mehreren Einflussfaktoren wie Ernährung und der Einnahme von Diuretika und Allopurinol abhängig und somit kaum für eine Verlaufskontrolle geeignet [38].

NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide) spiegelt den Schweregrad der Rechtsherzinsuffizienz wider und hat dadurch einen prognostischen Wert. In einer Studie waren Werte ≥ 1400 pg/ml mit einer schlechten Langzeitprognose verbunden [39]. Bei anderen Autoren korrelierten NT-pro-BNP-Werte bei Patienten mit PAH bei Sklerodermie sowohl in ihrer Höhe direkt mit dem Schweregrad der PAH, als auch in ihrem Verlauf mit der Prognose der Erkrankung. Ein Anstieg der Werte unter Therapie war mit einer höheren Mortalität verknüpft und zeigt ein Therapieversagen an [40]. NT-pro-BNP kann somit sowohl initial der Einschätzung des Schweregrads der PH dienen, als auch als Verlaufsparemeter unter Therapie Verwendung finden.

Ferner ist das kardiale Troponin T ein spezifischer Marker einer myokardialen Schädigung und bei Patienten mit präkapillärer PH ein unabhängiger Prognosefaktor [41].

1.5.8 Tests der funktionellen Kapazität

Ein simpler Test, um die körperliche Belastbarkeit eines Patienten festzustellen und im Therapieverlauf zu überprüfen, ist der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT). Hierbei werden die zurückgelegte Strecke und die Atemnotskala nach Borg vor und nach dem Test gemessen. Zusätzlich kann vor und nach Belastung eine Messung der Blutgase erfolgen. Der 6-MWT ist standardisiert, einfach durchführbar und reproduzierbar. Dadurch ist er auch zur Verlaufsbeobachtung unter Therapie geeignet und war der primäre Zielparameter der meisten Zulassungsstudien der gezielten PAH-Therapie. Allerdings werden bei diesem Test individuelle Merkmale des Patienten wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und nicht zuletzt die persönliche Motivation nicht berücksichtigt [42].

Eine weitere Möglichkeit, die funktionelle Kapazität eines Patienten mit PH zu objektivieren ist die Spiroergometrie. Obwohl diese Methode und der 6-MWT schlecht miteinander korrelieren, weisen dennoch mehrere Parameter der Spiroergometrie auf den Schweregrad und die Prognose der PH hin, darunter die maximale Sauerstoffaufnahme, die erreichte Belastungsstufe, ein inadäquater Herzfrequenzanstieg, ein fehlender systolischer Blutdruckanstieg und die ventilatorische Effizienz im Sinne der Atemäquivalente für CO₂ [43] [44]. Ein Vorteil der Spiroergometrie gegenüber dem 6-MWT könnte die größere Sensitivität in Bezug auf kleinere Unterschiede in der funktionellen Kapazität unter Therapie bei Patienten mit schwächer ausgeprägter PH sein [44].

1.6 Therapie der pulmonalen Hypertonie

Obwohl die PAH eine unheilbare chronische Erkrankung bleibt, konnten in den letzten Jahren dennoch enorme Fortschritte bei der Behandlung verzeichnet werden. Aktuell stehen mehrere gezielte PAH-Medikamente zu Verfügung. Eine Meta-Analyse aus 23 randomisierten kontrollierten Studien zeigte eine Reduktion der Mortalität um 43% und der Hospitalisierungsrate um 61% unter gezielter PAH-Medikation und eine höhere Mortalität in den Placebo-Gruppen, was die Wirksamkeit der Therapie unterstreicht [45].

Bei der Therapie der PAH unterscheidet man zwischen supportiver und gezielter Therapie.

Unter erstere fallen die orale Antikoagulation, die symptomatische Gabe von Diuretika, die Gabe von Sauerstoff und die Behandlung von Arrhythmien [46].

Bei der gezielten PAH-Therapie stehen mittlerweile mehrere Substanzklassen zu Verfügung [3].

Eine Monotherapie mit Kalziumantagonisten ist für solche Patienten geeignet, die eine positive Reaktion auf die Vasoreagibilitätstestung während des RHK zeigen. Dies trifft auf weniger als zehn Prozent der iPAH-Patienten zu [36].

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) sind zugelassen für die Behandlung von PAH-Patienten im funktionellen Stadium WHO II-III. Ihre Wirksamkeit spiegelt die große Rolle des Endothelin-Systems in der Pathogenese der PAH wider [47].

Eine weitere Gruppe stellen die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) und der Stimulator der löslichen Guanylatzyklase Riociguat dar, die in den NO/cGMP-Übertragungsweg eingreifen und damit eine pulmonale Vasodilatation bewirken.

Prostazyklin-Analoga (Beraprost, Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil,) und Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) stehen je nach Wirkstoff für die orale, inhalative und intravenöse Verabreichung zu Verfügung. Ihr vasodilatativer Effekt soll die Dysregulation in der Produktion von Prostazyklin bei PAH-Patienten ausgleichen [48].

Eine Kombinationstherapie gilt bei Patienten mit PAH ohne Komorbiditäten als Standard und kann ferner bei Patienten mit Komorbiditäten eingesetzt werden, wenn unter einer Monotherapie keine klinische Verbesserung oder gar eine Verschlechterung der Befunde auftritt. In einer Meta-Analyse von sechs randomisiert-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie gezeigt werden [49]. Die genannten Empfehlungen gehen auf neueste Daten der Placebo-kontrollierten, doppelblinden Multi-Center AMBITION-Studie zurück [50].

Man muss jedoch betonen, dass diese Medikamente ausschließlich bei Patienten mit PAH indiziert und zugelassen sind. Obwohl auch über Verbesserungen der funktionellen Kapazität und Lebensqualität durch das PAH-Medikament Sildenafil bei Patienten der PH Gruppe 2 berichtet wird [51], konnten in Studien bei Patienten mit schwerer Linksherzinsuffizienz ohne PH keine positiven Effekte einer Therapie mit

dem Medikament Bosentan erzielt werden [52] [53]. Auch bei Patienten mit HFpEF zeigte die Gabe von Sildenafil in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelblinden Multicenter-Studie aus Nordamerika keine signifikanten positiven Auswirkungen auf die funktionelle Kapazität oder den klinischen Zustand [54].

Bei Patienten mit PH bei Linksherz- oder Lungenerkrankungen stehen deshalb weiterhin supportive Maßnahmen und die Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung im Vordergrund. Bei der CTEPH wiederum steht eine potenziell kurative Therapieoption in Form der pulmonalen Endarteriektomie zu Verfügung [3] [55].

Diese Umstände lassen eine gründliche und gezielte Diagnostik bei Verdacht auf PH und Differenzierung zu PAH umso wichtiger erscheinen.

1.7 Herausforderung pulmonale Hypertonie bei Älteren

Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels, einer immer älter werdenden Gesellschaft in der westlichen Welt, eines wachsenden Bewusstseins für die Erkrankung und mehreren zu Verfügung stehenden spezifischen PAH-Medikamenten, rücken auch ältere Patienten über 65 Jahre mit PH und PAH immer mehr in den Fokus. Das betagte Patientenkollektiv erfordert besondere Aufmerksamkeit bei der Diagnostik. Die größte Herausforderung besteht darin, eine echte Vaskulopathie im Sinne einer PAH von den Fällen einer PH bei Linksherzerkrankung zu unterscheiden.

1.7.1 PH-Kollektiv im Wandel

Wie bereits unter 1.3 beschrieben zeigen Daten des europäischen PH-Registers COMPERA aus dem Jahr 2012 deutlich, dass die historische Vorstellung der PAH als eine Erkrankung junger Frauen nicht mehr zutreffend ist. Das mediane Alter der 587 eingeschlossenen PAH-Patienten lag bei 71 Jahren, der Großteil der Patienten (63%) war über 65 Jahre alt. Während bei den jüngeren Patienten unter 65 noch die Frauen überwogen (2,3:1), war bei den Älteren das Geschlechterverhältnis beinahe ausgeglichen (1,2:1). Über beide Altersgruppen verteilt ergab sich ein Verhältnis weiblich zu männlich von 1,6:1 [12].

Diese Zahlen bestätigen den Trend der älter werdenden PH-Kollektive, der sich bereits in den Daten französischer und nordamerikanischer Register angedeutet hatte [10] [56]. Die Diagnose PAH bei Patienten über 75 Jahren ist mittlerweile keine Seltenheit mehr [24].

1.7.2 Besonderheiten bei älteren PH-Patienten

Bei näherer Betrachtung der Patienten über 65 Jahren zeigen sich einige Besonderheiten, die zu Schwierigkeiten in der Diagnostik führen können.

Ältere PAH-Patienten weisen in der Regel zahlreiche Begleiterkrankungen auf. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei ihnen häufiger kardiologische, respiratorische oder den Stoffwechsel betreffende Erkrankungen auftreten als bei jüngeren PAH-Patienten unter 65 Jahren. Im Einzelnen sind zu nennen arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, COPD, Diabetes mellitus und Dyslipidämie [57, 58].

Eine große Rolle im Alter spielen auch die systolische und die diastolische Herzinsuffizienz. Letztere betrifft nach echokardiographischen Kriterien bis zu 25% der älteren Bevölkerung über 65 [59]. Beide Erkrankungen führen in einem Großteil der Fälle zur Ausbildung einer postkapillären PH [60, 61]. Während sich die systolische Herzinsuffizienz meist auf dem Boden einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie entwickelt, sind die Risikofaktoren, die zu einer diastolischen Herzinsuffizienz (mit erhaltener linksventrikulärer Funktion, HFpEF) führen können, vielfältig: höheres Alter, Übergewicht, arterieller Hypertonus, KHK, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern (VHF) [32].

Man kann also eine Übereinstimmung beobachten zwischen den Risikofaktoren einer diastolischen Herzinsuffizienz und den Begleiterkrankungen älterer PAH-Patienten und muss somit davon ausgehen, dass PAH-Patienten gleichzeitig eine diastolische Dysfunktion aufweisen können. Dies erschwert die Differenzierung zwischen PAH und PH 2 und erfordert eine differenzierte diagnostische Abklärung.

Eine besondere Bedeutung nimmt dabei auch das Vorhofflimmern ein. Das VHF an sich und der damit einhergehende vergrößerte linke Vorhof gelten als Zeichen, die bei einer echokardiographisch festgestellten PH auf eine diastolische Dysfunktion als Ursache und somit eine Einteilung in die Gruppe 2 hinweisen [32].

Eine prospektive Studie mit PAH und CTEPH-Patienten zeigte jedoch, dass auch bei diesem Patientenkollektiv eine hohe Inzidenz von Vorhofflimmern- und flattern besteht. Die 5-Jahres-Inzidenz für neu aufgetretenes VHF lag bei 25%. Zudem führen derartige Rhythmusstörungen zum einen akut zu einer klinischen Verschlechterung, zum anderen sind sie prognostisch relevant und im Falle einer Chronifizierung mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Als Ursache des VHF kommen strukturelle Veränderungen auf Grund der erhöhten Füllungsdrücke im rechten Herzen und die Vergrößerung der rechten Herzhöhlen in Frage [62].

Das mediane Alter der Patienten lag in dieser Studie bei 55 (49-66) Jahren und somit deutlich unter dem medianen Alter der Patienten des COMPERA-Registers. Bei einem älteren PAH-Kollektiv ist von einer noch größeren Inzidenz von Begleiterkrankungen und damit auch von VHF auszugehen.

Auf der anderen Seite werden dieselben Aspekte wie z.B. Alter > 65 Jahre, Symptome des metabolischen Syndroms und VHF in den europäischen Leitlinien als Hinweise auf eine PH bei Linksherzerkrankung gewertet [3].

Auch dies zeigt die Schwierigkeiten in der diagnostischen Differenzierung.

1.8 Herzvorhöfe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Bei Patienten mit PH wird der rechte Vorhof in der Regel vergrößert gemessen. Dies trifft auf alle Formen und Gruppen der PH zu. Eine rechtsatriale endsystolische Fläche > 18 cm² wird als echokardiographischer Hinweis auf eine bestehende PH angesehen [63]. Die Größe des rechten Atriums ist prognostisch relevant und wirkt sich als Zeichen des Rechtsherzversagens negativ auf die Mortalität aus [20, 64].

Eine Vergrößerung des linken Vorhofs hingegen wird in der Literatur als Zeichen einer diastolischen Dysfunktion gewertet und somit primär mit der PH Gruppe 2 in Verbindung gebracht [32]. Das mittels Cardio-MRT gemessene Volumen des linken Atriums kann zur Unterscheidung zwischen iPAH und der PH bei HFpEF verwendet werden. Patienten mit PAH wiesen in einer Studie ein signifikant kleineres Volumen auf. Allerdings war die PAH-Gruppe jünger und zeigte eine geringere Anzahl an Patienten mit VHF als die PH 2-Gruppe [65].

Bei einem immer älter werdenden PAH-Kollektiv muss man von einer höheren Anzahl an Begleiterkrankungen und somit auch einem vermehrten Auftreten von

VHF ausgehen. Bei diesen Patienten werden dann sowohl eine Vergrößerung des rechten, als auch des linken Vorhofs erwartet.

1.9 Zentrale Rolle der Echokardiographie

Im Hinblick auf die Therapie ist die korrekte Einordnung der PH essentiell. Die Echokardiographie spielt dabei als erste Methode im Diagnosealgorithmus eine zentrale Rolle. Sie ist leicht verfügbar, nicht invasiv und gibt erste Hinweise auf das Vorliegen und die Ursachen einer PH. Sie kann einen klinischen Verdacht bestätigen und dafür genutzt werden, Hinweise für oder gegen eine Linksherzerkrankung als Ursache der PH zu sammeln. Dadurch kann entschieden werden, welche Patienten einer weiterführenden Diagnostik mittels RHK zugeführt werden müssen.

Bei Vorliegen von Hinweisen auf eine Linksherzerkrankung besteht laut Leitlinien keine klare Empfehlung zur Durchführung eines RHK [3]. Jedoch kann nach der Definition der PH nur durch invasiv gemessene Werte zuverlässig zwischen einer prä- und postkapillären PH (PH bei Linksherzerkrankungen) unterschieden und die Indikation zu einer gezielten Therapie gestellt werden.

Ein Parameter, der bei der Echokardiographie als Hinweis auf eine Linksherzerkrankung genutzt wird, ist die linksseitige Vorhofgröße. Wenn eine Vergrößerung des linken Vorhofs vorliegt, kann dies dazu führen, eine PH bei Linksherzerkrankung anzunehmen, die Diagnostik an dieser Stelle zu beenden und auf die Durchführung eines RHK zu verzichten. Da auch beispielsweise VHF zu einer linksatrialen Dilatation führt und dieses bei einem immer älter werdenden Kollektiv selbstverständlich auch bei Patienten mit präkapillärer PH vorkommen kann, besteht die Gefahr, dass eine alleinige Einordnung an Hand der linken Vorhofgröße dazu führt, dass Fälle präkapillärer PH letztlich nicht gesichert werden.

Dies lässt eine differenzierte Diagnostik und gezielte Selektion der Patienten, die einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zugeführt werden müssen, mittels Echokardiographie umso wichtiger erscheinen.

1.9.1 RA/LA-Quotient

Die Größen der beiden Herzvorhöfe werden als Parameter in der echokardiographischen Diagnostik herangezogen. Bei Betrachtung der beiden Werte

getrennt voneinander scheint eine klare Zuteilung zu einer Diagnosegruppe nicht möglich.

Durch die Bildung eines Quotienten aus rechtem und linkem Vorhof (RA/LA-Quotient) werden beide Werte erfasst und in Relation zueinander gesetzt. Dadurch werden der Veränderung beider Vorhofgrößen durch die PH selbst, aber auch durch mögliche Begleiterkrankungen wie zum Beispiel VHF, Rechnung getragen. Darüberhinaus wird betrachtet, wie sich die Vorhofgrößen in ihrem Größenverhältnis zueinander verhalten und dies insbesondere unter dem Aspekt der verschiedenen Untergruppen der PH.

Dieser Quotient könnte zu einer nicht-invasiven Differenzierung der prä- und postkapillären Form der PH mittels Echokardiographie beitragen, die Prättestwahrscheinlichkeit für eine PAH oder PH der Gruppe 2 erhöhen, die Unterscheidung zwischen den Diagnosegruppen, insbesondere zwischen PAH und PH 2, vereinfachen und die Patienten detektieren, die einer weiteren diagnostischen Abklärung mittels Rechtsherzkatheter zugeführt werden sollten.

2. Zielsetzung

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Analyse und Beschreibung der seitengetrenten Vorhofgrößen und die Charakterisierung des daraus abgeleiteten Quotienten der Vorhofflächenmaße bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie.

Ein Ziel war die Überprüfung des RA/LA-Quotienten als echokardiographisches Werkzeug zur Differenzierung der einzelnen Untergruppen.

Die Hauptthese lautete, dass sich der RA/LA-Quotient der PH-Patienten von dem der Kontrollpatienten unterscheidet, sowie Unterschiede zwischen Patienten mit präkapillärer und insbesondere vaskulopathischer PH (PAH/CTEPH) einerseits und postkapillärer, reaktiv funktioneller PH andererseits sowie den einzelnen PH-Untergruppen bestehen.

Folgende Nebenthemen wurden außerdem bearbeitet:

- Analyse der Herzrhythmen bei Patienten mit PH
- Untersuchung des Zusammenhangs von Vorhofgrößen und RA/LA-Quotient mit dem Herzrhythmus
- Untersuchung der Korrelation von Vorhofgrößen bzw. RA/LA-Quotient und pulmonaler Hämodynamik

3. Material und Methoden

3.1 Methodik

3.1.1 Studiendesign

Die Studie wurde als retrospektive monozentrische Analyse konzipiert. Alle eingeschlossenen Personen waren Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie an der Missionsärztlichen Klinik Würzburg. Die erhobenen Daten der Untersuchungen waren Teil des Erstkontaktes der Patienten im Rahmen ihrer Behandlung in der PH-Ambulanz. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich von März 2008 bis Dezember 2012. Vor diesem Zeitraum bereits dokumentierte Untersuchungen wurden ebenfalls berücksichtigt.

Bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz erfolgte eine leitliniengerechte Diagnostik. Diese umfasste folgende Untersuchungen:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Elektrokardiogramm
- 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse vor und nach Belastung
- Spiroergometrie
- Echokardiografie
- Lungenfunktionstest
- Blutwerte

Im weiteren Verlauf folgte in einem Abstand von maximal vier Wochen die stationäre Aufnahme zur leitliniengerechten Komplettierung der Diagnostik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Ebenso traten Fälle auf, bei denen die Diagnose im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gestellt wurde. Auch hier wurden im Verlauf alle oben genannten Untersuchungen durchgeführt.

Die Missionsärztliche Klinik ist ein tertiäres Zentrum mit einer Spezial-Expertise für Lungenhochdruck.

In 91,4% der Fälle wurde bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz die Erstdiagnose pulmonale Hypertonie gestellt. Bei den restlichen Fällen war die Diagnose bereits auswärts gestellt worden und wurde in der Missionsärztlichen Klinik bestätigt.

3.1.2 Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte zum einen anhand der schriftlichen Patientenakten, zum anderen anhand der im Krankenhausinformationssystem abrufbaren Informationen, wie digitalisierten Arztbriefen, Befunden und Laborwerten.

Folgende Daten wurden aus den Akten entnommen:

- Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht, BMI
- Vorbekannte PH-Diagnose oder Erstdiagnose
- Komorbiditäten: Obesitashypoventilationssyndrom (OSAS), Schlafapnoe, Linksherzinsuffizienz (EF < 55 %), COPD, KHK, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz (GFR < 50 %), Schilddrüsen-Erkrankung
- Belastungsanamnese: Einteilung in WHO-Stadien I-IV
- Herzrhythmus im EKG: Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, Schrittmacher
- Blutgasanalyse in Ruhe: O₂-Flow, pO₂, pCO₂, pH, SaO₂, Borg-Dyspnoe- und Borg-Erschöpfungsscore
- 6-Minuten-Gehtest: zurückgelegte Strecke
- Blutgasanalyse nach Belastung: O₂-Flow, pO₂, pCO₂, pH, SaO₂, Borg-Dyspnoe- und Borg-Erschöpfungsscore
- Spiroergometrie: maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ peak) in % vom Soll, VO₂ max, Leistung maximal, EQ O₂, EQ CO₂, Belastungsblutdruck systolisch und diastolisch
- Bodyplethysmographie: Tiffeneau-Index, FVC, FEV₁, RV, TLC, TLCO-Va
- Echokardiographie: sPAP, TAPSE, Tei-Index, LVEI, RA-Größe, LA-Größe
- Rechtsherzkatheter: mPAP, PCWP, PVR, HZV, CI, RAP
- Laborwerte: Harnsäure, NT-pro-BNP, hs-Troponin, CRP, Kreatinin, Bilirubin, GGT, GOT, GPT, Fibrinogen, Hämoglobin, Hämatokrit, TSH, ft3, ft4

3.1.3 Analyse der Vorhofgröße

Das Hauptaugenmerk der Arbeit lag auf der Analyse der Vorhöfe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Die Größe der Vorhöfe wurde bei der Echokardiographie im Vierkammerblick endsystolisch mittels Planimetrie gemessen und als metrische Variable in cm² erfasst.

Um der Ausrichtung der Arbeit auf die Analyse der Vorhofgrößen gerecht zu werden,

wurden zusätzlich Grenzwerte als Norm definiert. Somit ließen sich die Vorhöfe in größer und kleiner der Norm einteilen und als dichotome Variable darstellen. Die Grenzwerte wurden beim rechten Vorhof auf 18 cm^2 , beim linken Vorhof auf 20 cm^2 festgelegt.

Zusätzlich wurde ein Quotient aus Größe des rechten (Right Atrium) und linken (Left Atrium) Vorhofs gebildet (RA/LA-Quotient). Er diente ebenfalls der genaueren Betrachtung der Vorhofgrößen und vor allem deren Verhältnis zueinander. Dies verfolgte insbesondere das Ziel, die verschiedenen Untergruppen der pulmonalen Hypertonie vergleichen zu können. Auch beim RA/LA-Quotient wurde zusätzlich zur metrischen Messgröße eine dichotome Variable verwendet. Dabei wurde untersucht, ob der Quotient $\leq 1,0$ oder $> 1,0$ beträgt.

3.1.4 Analyse des Herzrhythmus

Bei allen Patienten wurde mit einem Elektrokardiogramm bei Aufnahme der Herzrhythmus bestimmt und dokumentiert. Dies galt sowohl für Patienten mit PH, als auch für die Kontrollgruppe. Es wurden drei Variablen erfasst: Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, Schrittmacher. Auf Grund der geringen Anzahl an Schrittmacher-Patienten, wurden diese Fälle nur deskriptiv erfasst, bei der Analyse jedoch vernachlässigt.

3.1.5 Analyse des Zusammenhangs von Herzrhythmus, Vorhofgröße und PCWP

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob und wie sich der Herzrhythmus auf die Größe der Vorhöfe, den RA/LA-Quotienten und als zusätzliche Variable den PCWP im RHK auswirkt. Sinusrhythmus, Vorhofflimmern und Schrittmacher wurden deskriptiv erfasst. Die Gruppe der Schrittmacher-Patienten wurde wegen der geringen Fallzahl bei der Analyse vernachlässigt.

3.1.6 Korrelationen von Vorhofgröße und Hämodynamik

In einer weiteren Fragestellung wurde untersucht, ob Marker der pulmonalen Hämodynamik aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung in ihrer Höhe mit der Größe der Herzvorhöfe bzw. dem RA/LA-Quotienten korrelieren. Analysiert wurden der

mittlere pulmonal arterielle Druck (mPAP), der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) und der pulmonal kapilläre Verschlussdruck (PCWP).

3.2 Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit bestand aus 230 Patienten. Grenzwerte und Definitionen, die in der Arbeit zur Anwendung kommen, beziehen sich auf die Europäischen Leitlinien von 2009.

Bei 163 Personen lag eine mittels Rechtsherzkatheter gesicherte pulmonale Hypertonie vor (mPAP \geq 25 mmHg), bei 67 Personen konnte dies ausgeschlossen werden (mPAP \leq 20 mmHg). Diese Gruppe fungierte im Weiteren als Kontrollgruppe. Patienten, bei denen kein Rechtsherzkatheter durchgeführt wurde, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Darüberhinaus wurden Patienten mit sogenannter Borderline-PH ausgeschlossen, bei denen der mPAP 21-24 mmHg betrug. Patienten, bei denen die Befunde der Erstvorstellung keine eindeutige Diagnose erlaubten und die Einordnung in die Untergruppen erst durch Folgeuntersuchungen im Laufe ihrer Behandlung in der PH-Ambulanz erfolgen konnte, wurden ebenfalls aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Die Einteilung in die fünf Untergruppen der PH erfolgte nach leitliniengerechter Diagnostik. Die Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH erfolgte streng nach dem invasiv mittels RHK gemessenen PCWP-Wert (\leq / $>$ 15 mmHg).

Die in den Leitlinien von 2009 empfohlene, darüber hinausgehende Unterscheidung in „passive“ und „reaktive“ PH anhand des transpulmonalen Gradienten (TPG) wurde in der Literatur mittlerweile wieder verlassen und fand in dieser Arbeit keine Anwendung. Ebenso wurde die in den Leitlinien von 2015 neu geschaffene Unterscheidung der PH 2 in lpc-PH und cpc-PH in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Für die Auswertung wurden auf Grund der ähnlichen Pathophysiologie und Charakteristika einer vaskulopathischen PH die Gruppen PAH und CTEPH zu einer gepoolten Gruppe „PAH/CTEPH“ zusammengefasst.

Die Gruppen PH und PAH/CTEPH wurden in allen Fragestellungen analysiert und teilweise mit der Kontrollgruppe verglichen.

Zusätzlich wurden zum einen die Gruppen PAH und PH 2 mit der Kontrollgruppe verglichen, zum anderen gezielt die Gruppen PAH und PAH/CTEPH als Vaskulopathien der Gruppe PH in Folge von Linksherzerkrankungen (PH 2) und damit reaktiv funktionellen PH gegenüber gestellt.

Auf eine Analyse der Gruppe PH 5 wurde auf Grund der geringen Fallzahl verzichtet.

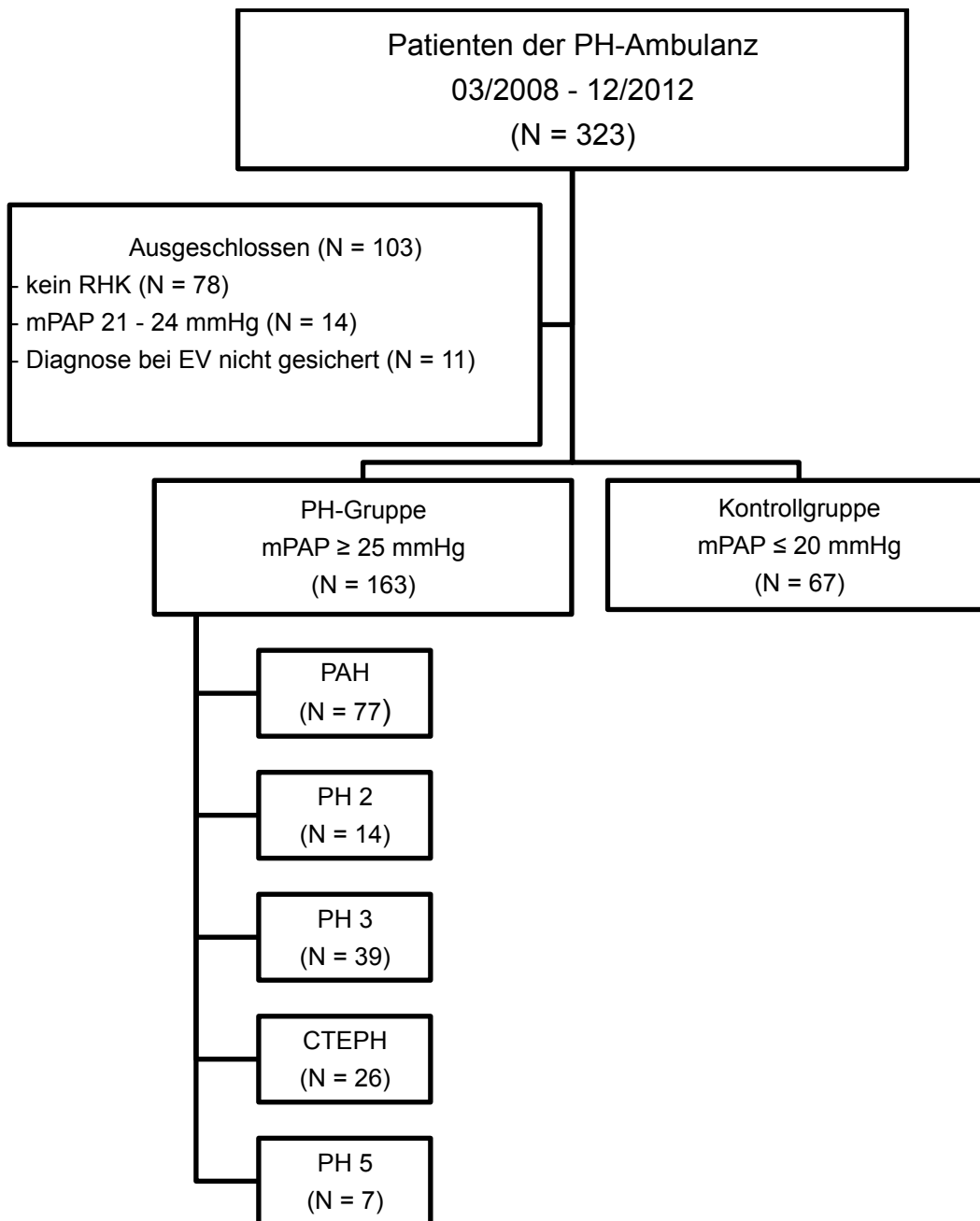


Abbildung 4 Überblick über die Rekrutierung des Patientenkollektivs
EV (Erstvorstellung)

Die Studie wurde nach den Kriterien der Helsinki-Deklaration durchgeführt. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Universität Würzburg lag vor (Ethikvotum A/12).

Alle Patienten gaben nach ärztlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zum Einschluss in die Studie.

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel digitalisiert und anschließend mit SPSS Statistics Version 21 und 23 ausgewertet.

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse von metrischen Variablen wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) oder der Median (50. Perzentile) mit Interquartilen-Abstand (25. und 75. Perzentile (Q1 – Q3)) verwendet. Für kategoriale Variable wurden Kreuztabellen mit Angabe der Häufigkeiten in Prozent erstellt.

Zur Veranschaulichung der Unterschiede wurden Boxplots für metrische Variable und Balkendiagramme für dichotome Variable erstellt.

Die Normalverteilung der in der Analyse verwendeten Variablen wurde mittels Q-Q-Diagrammen geprüft. Bei den Variablen mPAP und PCWP lag annähernde Normalverteilung vor. Die Variablen RA, LA, RA/LA und PVR waren nicht normalverteilt. Für alle Analysen mit Signifikanztests wurden daher deren logtransformierten Daten verwendet, da sich diese laut Q-Q-Diagramm als annähernd normalverteilt erwiesen. Die Originalvariablen RA, LA, RA/LA und PVR waren also lognormalverteilt. Für die deskriptive Statistik und die Diagramme wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit die Originalvariablen verwendet.

Durch die Normalverteilung konnten parametrische Methoden wie t-Test und ANOVA verwendet werden. Der t-Test wurde für den Vergleich von 2 Gruppen, die ANOVA-Varianzanalyse für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen verwendet. Darauf folgten Post-Hoc-Tests für einzelne Paarvergleiche nach der Games-Howell-Methode. Da teilweise ungleiche Varianzen vorlagen, wurde die Welch-Korrektur für die ANOVA verwendet.

Zur Analyse von dichotomen Variablen wurde zum Vergleich zweier Gruppen der exakte Test nach Fisher, zum Vergleich mehrerer Gruppen der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen jeweils zwei metrischen Variablen wurde die Pearson-Korrelation verwendet. RA, LA, RA/LA und PVR wurden hier wiederum logtransformiert verwendet, da so annähernde Normalverteilung vorlag.

Bei der Verwendung von RA, LA und RA/LA als dichotome Variable wurden bei der Untersuchung des Zusammenhangs die anderen metrischen Variablen (mPAP, PCWP, logPVR) deskriptiv gruppiert und die Lageunterschiede mit t-Tests untersucht.

Für den Vergleich des RA/LA-Quotienten (metrisch und dichotom) zwischen den Gruppen PAH und PH 2 wurde die in den Tests erreichte Teststärke (Power) und die für ein signifikantes Ergebnis benötigte Fallzahl ermittelt. Dabei wurde die Software G*Power 3.1.6 der Universität Düsseldorf verwendet.

Bei allen Berechnungen galten p-Werte von $< 0,05$ (zweiseitig) als statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Überblick über die Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 230 Patienten, 70 % davon waren Frauen. 163 Patienten gehörten der PH-Gruppe an, bei 67 Patienten konnte mit Hilfe der Rechtsherzkatheteruntersuchung invasiv eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden (Kontrollgruppe).

Einen Überblick über die erhobenen Daten der Patienten mit bestätigter PH und der Patienten der Kontrollgruppe bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz ist in den folgenden Tabellen 2 - 5 dargestellt.

Die Patienten mit PH waren bei Diagnosestellung im Median 72,0 Jahre alt und somit 8 Jahre älter als die Kontrollgruppe bei Diagnoseausschluss. Bei der Geschlechterverteilung, sowie Größe, Gewicht und BMI unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht signifikant. Der mPAP in Ruhe als Diagnosekriterium im RHK lag in der PH-Gruppe bei 38 mmHg im Vergleich zu 15 mmHg in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Tabelle 2 Anthropometrische Daten der PH- und Kontrollgruppe

	PH		Kontrolle		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
Anthropologie					
Alter Erstvorstellung	163	72,0 [66-76]	67	64,0 [51-72]	< 0,001
Größe [cm]	155	165,0 [160-172]	58	166,5 [160-174]	0,305
Gewicht [kg]	156	75,5 [64,3-90,8]	59	75,0 [67-88]	0,765
BMI	155	27,7 [23,9-32,2]	58	27,1 [23,8-30,9]	0,58
weiblich [%]	163	67,5	67	76,1	0,209

Tabelle 3 Echokardiographische und hämodynamische Daten der PH- und Kontrollgruppe

	PH		Kontrolle		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
Echokardiographie					
sPAP [mmHg]	142	53,0 [43-68]	36	31,0 [27-35]	< 0,001
TAPSE [mm]	156	20,0 [15-25]	62	25,0 [21,0-27,25]	< 0,001
Tei-Index	121	0,54 [0,31-0,78]	40	0,35 [0,18-0,45]	< 0,001
RA-Größe [cm ²]	150	21,6 [16,5-28,7]	61	13,0 [10,6-17,3]	< 0,001
LA-Größe [cm ²]	137	18,7 [14,3-24,6]	56	16,1 [12,9-20,5]	0,005
RA/LA-Quotient	137	1,06 [0,85-1,40]	56	0,81 [0,69-0,97]	< 0,001
RHK					
mPAP [mmHg]	163	38,0 [30-47]	67	15,0 [13-18]	< 0,001
PCWP [mmHg]	163	12,0 [8-14]	65	7,0 [4-10]	< 0,001
PVR [dyn/s/cm ⁻⁵]	159	431,0 [308-643]	65	143,0 [107,5-210]	< 0,001
HZV [l/min/m ²]	161	5,0 [3,9-5,8]	67	4,9 [4,2-5,9]	0,462
CI [l/min/m ²]	160	2,7 [2,2-3,2]	64	2,6 [2,3-2,6]	0,57
RAP [mmHg]	155	11,0 [8,0-15,0]	65	5,0 [3,0-7,5]	< 0,001

Tabelle 4 Daten der funktionellen Kapazität der PH- und Kontrollgruppe

	PH		Kontrolle		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
BGA in Ruhe					
O2-Flow [l/min]	152	0 [0-0]	60	0 [0-0]	0,003
pO2 [mmHg]	148	67,8 [59,0-76,2]	59	81,5 [74,4-88,5]	< 0,001
pCO2 [mmHg]	149	37,3 [33,1-43,0]	59	36,0 [34,4-38,0]	0,013
pH	147	7,43 [7,40-7,45]	58	7,43 [7,42-7,44]	0,763
SO2 [%]	148	94,1 [91,7-96,0]	58	96,8 [96,0-97,2]	< 0,001
Borg Dyspnoe	132	0 [0-2]	56	0 [0-0]	0,004
Borg Erschöpfung	132	0 [0-2,8]	56	0 [0-0]	0,574
BGA nach 6MWT					
Strecke [m]	151	310 [227-400]	59	460 [370-520]	< 0,001
O2 Flow [l/min]	149	0 [0-0]	59	0 [0-0]	0,001
pO2 [mmHg]	147	63,6 [54,0-75,2]	58	85,5 [76,9-92,9]	< 0,001
pCO2 [mmHg]	147	38,0 [33,3-43,3]	58	35,5 [32,2-37,8]	0,001
pH	145	7,41 [7,38-7,44]	57	7,43 [7,41-7,44]	0,025
SO2 [%]	145	92,8 [89,0-95,6]	58	97,2 [96,6-97,7]	< 0,001
Borg Dyspnoe	132	4 [2,3-7]	57	3 [0-4]	0,001
Borg Erschöpfung	132	3 [1-5]	57	3 [0-4]	0,698
Spiroergometrie					
VO2 peak [% v. Soll]	100	64,0 [54,0-80,8]	50	87,0 [72,8-102,5]	< 0,001
VO2 peak [ml/min/kg]	94	12,2 [9,5-14,2]	49	17,2 [14,3-21,1]	< 0,001
Leistung [Watt]	100	66,0 [45,3-84,5]	46	94,0 [73,0-116,3]	< 0,001
EQ O2	93	30,0 (25,0-35,0)	45	28,0 [25,0-32,5]	0,085
EQ CO2	94	36,0 [31,0-45,0]	45	32,0 [30,0-37,0]	0,009

	PH		Kontrolle		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
RR max sys [mmHg]	89	150,0 [133,0-176,0]	42	157,5 [134,8-176,0]	0,502
RR max dias [mmHg]	85	81,0 [69,5-96,5]	42	82,5 [75,8-97,0]	0,578
Bodyplethysmographie					
Tiffeneau-Index [%]	139	71,3 [63,5-77,9]	59	79,0 [69,2-82,4]	0,001
FVC [% v. Soll]	145	76,0 [60,5-93,0]	62	97,0 [85,5-108,0]	< 0,001
FEV1 [% v. Soll]	145	69,00 (55,50; 88,00)	62	92,5 [78,8-109,3]	< 0,001
RV [% v. Soll]	141	109,0 [93,0-127,5]	59	99,0 [90,0-125,0]	0,219
TLC [% v. Soll]	142	89,5 [79,0-103,0]	58	98,0 [86,8-110,3]	0,004
TLCO-Va [% v. Soll]	121	69,0 [53,0-86,0]	56	81,5 [71,3-94,0]	< 0,001

Tabelle 5 Laborwerte der PH- und Kontrollgruppe

	PH		Kontrolle		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
Laborwerte					
Harnsäure [mg/dl]	158	7,2 [5,4-8,9]	65	5,7 [4,9-7,0]	< 0,001
NT-pro-BNP [pg/ml]	105	1410 [628,5-2734,5]	55	167,0 [93,0-401,0]	< 0,001
hs-Troponin [ng/ml]	109	14,3 [7,5-34,0]	55	5,7 [3,0-9,2]	< 0,001
CRP [mg/dl]	159	0,49 [0,23-1,17]	63	0,23 [0,06-0,66]	< 0,001
Kreatinin [mg/dl]	153	0,92 [0,74-1,22]	65	0,77 [0,68-0,95]	< 0,001
Bilirubin [mg/dl]	160	0,52 [0,39-0,85]	65	0,40 [0,34-0,56]	< 0,001
GGT [U/l]	160	50,5 [32,0-105,3]	64	26,0 [18,0-39,0]	< 0,001
GOT [U/l]	160	26,0 [21,0-35,0]	63	23,0 [19,0-28,0]	< 0,001
GPT [U/l]	160	20,0 [15,0-30,8]	65	18,0 [13,5-19,5]	0,282
Fibrinogen [mg/dl]	152	413,0 [341,8-479,0]	64	359,0 [306,5-423,3]	< 0,001
Hämoglobin [g/dl]	160	13,7 [12,4-15,4]	65	13,3 [12,5-14,4]	0,227
Hämatokrit [%]	160	42,0 [38,0-46,0]	65	40,0 [38,0-42,0]	0,008
TSH [U/ml]	153	1,68 [1,06-2,85]	63	1,46 [0,96-2,28]	0,241
ft3 [pmol/l]	56	4,11 [3,65-4,69]	38	4,38 [3,90-4,99]	0,12
ft4 [pmol/l]	56	19,02 [16,31-20,98]	38	16,71 [14,66-19,36]	0,009

Wie Tabelle 6 zeigt, befand sich die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen im WHO Stadium III und war somit klinisch stark beeinträchtigt.

Tabelle 6 WHO-Stadien der PH- und Kontrollgruppe

WHO-Stadium	PH (N=160)	Kontrollgruppe (N=62)
	N (%)	N (%)
WHO I	1 (0,6)	3 (4,8)
WHO II	14 (8,8)	21 (33,9)
WHO III	134 (83,8)	38 (61,3)
WHO IV	11 (6,9)	0 (0)

In der Gruppe der PH-Patienten traten alle erfassten Begleiterkrankungen häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Bei VHF, KHK, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz waren die Unterschiede signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7 Begleiterkrankungen der PH- und Kontrollgruppe

Begleiterkrankung	PH (N=163)	Kontrollgruppe (N=67)	p-Wert
	N (%)	N (%)	
Vorhofflimmern/Schrittmacher	49 (31,1)	3 (4,5)	< 0,001
KHK	35 (21,5)	4 (6)	0,004
Syst. Linksherzinsuff. (EF<50%)	8 (4,9)	2 (3)	0,728
COPD	35 (21,5)	10 (14,9)	0,279
Obesitashypoventilation	9 (5,5)	1 (1,5)	0,288
OSAS	30 (18,4)	8 (11,9)	0,328
Diabetes mellitus	58 (35,6)	12 (17,9)	0,008
Niereninsuffizienz (GFR<50%)	44 (27)	6 (9)	0,003
Schilddrüsen-Erkrankung/-OP	74 (45,4)	23 (34,3)	0,143

Die Verteilung der PH-Patienten auf die Diagnosegruppen 1-5 zeigt Diagramm 1. Die Gruppe 1 der Klassifikation (PAH) stellte mit 77 Patienten den größten Anteil und kann wiederum nach Ätiologie unterteilt werden. 54 Patienten wurden der idiopathischen PAH zugeordnet, die restliche Fälle verteilten sich auf PAH bei Kollagenosen (15), bei portaler Hypertension (3), bei angeborenen Herzfehlern (3) und bei HIV (2).

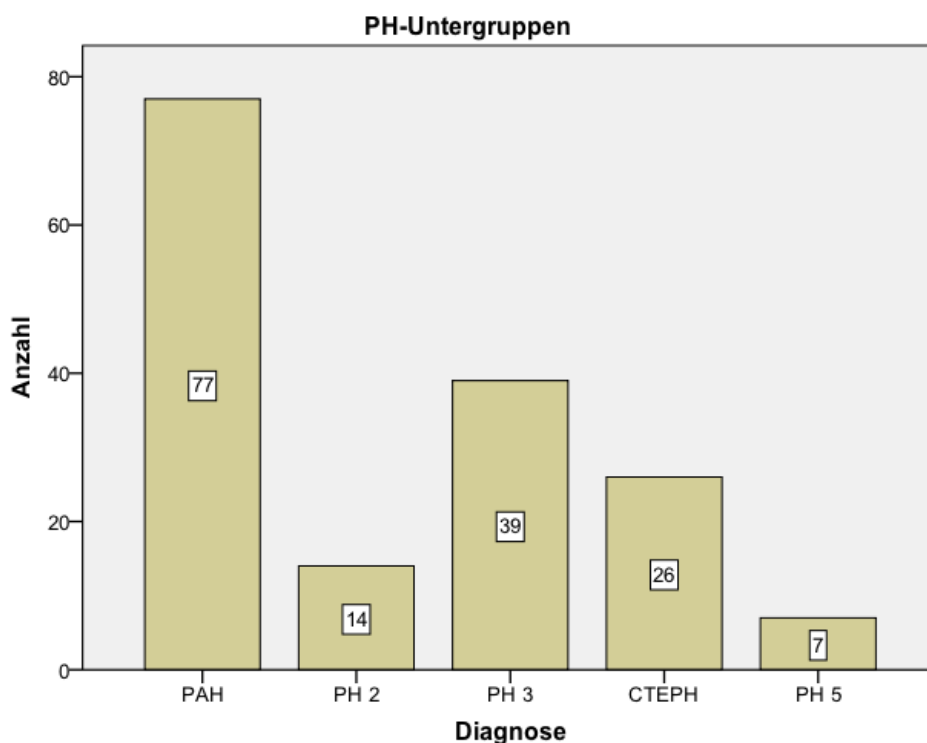


Diagramm 1 Verteilung der PH-Patienten auf die Diagnosegruppen 1 – 5

Die Daten der gemeinsamen Gruppe PAH/CTEPH und die Gegenüberstellung mit der Kontrollgruppe zeigen die folgenden Tabellen 8 - 11.

Tabelle 8 Anthropometrische Daten der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe

	PAH/CTEPH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
Anthropologie					
Alter Erstvorstellung	103	74,0 [68-78]	67	64,0 [51-72]	< 0,001
Größe [cm]	99	164,0 [158-170]	58	166,5 [160-174]	0,115
Gewicht [kg]	99	73,0 [63-83]	59	75,0 [67-88]	0,378
BMI	99	26,2 [23,4-31,1]	58	27,1 [23,8-30,9]	0,627
weiblich [%]	103	74,8	67	76,1	> 0,99

Tabelle 9 Echokardiographische und hämodynamische Daten der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe

	PAH/CTEPH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
Echokardiographie					
sPAP [mmHg]	93	53,0 [43,0-68,0]	36	31,0 [27,0-35,0]	< 0,001
TAPSE [mm]	98	20,0 [16,0-25,0]	62	25,0 [21,0-27,25]	< 0,001
Tei-Index	80	0,60 [0,36-0,90]	40	0,35 [0,18-0,45]	< 0,001
RA-Größe [cm ²]	96	21,2 [15,5-28,7]	61	13,0 [10,6-17,3]	< 0,001
LA-Größe [cm ²]	87	18,0 [14,2-23,3]	56	16,1 [12,9-20,5]	0,034
RA/LA-Quotient	87	1,06 [0,84-1,43]	56	0,81 [0,69-0,97]	< 0,001
RHK					
mPAP [mmHg]	103	38,0 [30,0-45,0]	67	15,0 [13,0-18,0]	< 0,001
PCWP [mmHg]	103	12,0 [8,0-14,0]	65	7,0 [4,0-10,0]	< 0,001
PVR [dyn/s/cm ⁻⁵]	101	451,0 [324,5-671,0]	65	143,0 [107,5-210]	< 0,001
HZV [l/min/m ²]	102	4,7 [3,8-5,6]	67	4,9 [4,2-5,9]	0,106
CI [l/min/m ²]	102	2,7 [2,2-3,1]	64	2,6 [2,3-2,6]	0,355
RAP [mmHg]	96	11,0 [8,0-14,0]	65	5,0 [3,0-7,5]	< 0,001

Tabelle 10 Daten der funktionellen Kapazität der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe

	PAH/CETPH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
BGA in Ruhe					
O2-Flow [l/min]	95	0 [0-0]	60	0 [0-0]	0,040
pO2 [mmHg]	93	70,0 [60,6-79,0]	59	81,5 [74,4-88,5]	< 0,001
pCO2 [mmHg]	93	35,3 [32,2-38,9]	59	36,0 [34,4-38,0]	0,940
pH	91	7,43 [7,40-7,45]	58	7,43 [7,42-7,44]	0,998
SO2 [%]	92	94,7 [92,0-96,4]	58	96,8 [96,0-97,2]	< 0,001
Borg Dyspnoe	78	0 [0-2]	56	0 [0-0]	0,007
Borg Erschöpfung	78	0 [0-3]	56	0 [0-0]	0,340
BGA nach 6MWT					
Strecke [m]	92	327,5 [227,5-412,5]	59	460 [370-520]	< 0,001
O2 Flow [l/min]	94	0 [0-0]	59	0 [0-0]	0,024
pO2 [mmHg]	92	64,5 [56,8-76,9]	58	85,5 [76,9-92,9]	< 0,001
pCO2 [mmHg]	91	35,8 [32,0-39,0]	58	35,5 [32,2-37,8]	0,545
pH	89	7,42 [7,39-7,45]	57	7,43 [7,41-7,44]	0,380
SO2 [%]	90	93,2 [90,1-96,0]	58	97,2 [96,6-97,7]	< 0,001
Borg Dyspnoe	78	4 [2,8-7]	57	3 [0-4]	0,003
Borg Erschöpfung	78	3 [1-5]	57	3 [0-4]	0,369
Spiroergometrie					
VO2 peak [% v. Soll]	69	61,0 [53,5-78,5]	50	87,0 [72,8-102,5]	< 0,001
VO2 peak [ml/min/kg]	65	12,3 [9,4-14,1]	49	17,2 [14,3-21,1]	< 0,001
Leistung [Watt]	69	63,0 [45,5-84,0]	46	94,0 [73,0-116,3]	< 0,001
EQ O2	63	32,0 [28,0-37,0]	45	28,0 [25,0-32,5]	0,002
EQ CO2	64	37,8 [33,0-45,0]	45	32,0 [30,0-37,0]	< 0,001
RR max sys [mmHg]	60	153,5 [137,5-176,0]	42	157,5 [134,8-176,0]	0,804
RR max dias [mmHg]	59	81,0 [72,0-96,0]	42	82,5 [75,8-97,0]	0,664
Bodyplethysmographie					
Tiffeneau-Index [%]	84	73,7 [68,0-81,0]	59	79,0 [69,2-82,4]	0,088
FVC [% v. Soll]	90	87,0 [70,8-98,5]	62	97,0 [85,5-108,0]	0,004
FEV1 [% v. Soll]	90	81,0 [65,8-93,0]	62	92,5 [78,8-109,3]	0,001
RV [% v. Soll]	87	102,0 [90,0-119,0]	59	99,0 [90,0-125,0]	0,765
TLC [% v. Soll]	87	89,0 [81,0-100,0]	58	98,0 [86,8-110,3]	0,003
TLCO-Va [% v. Soll]	77	70,0 [59,0-86,0]	56	81,5 [71,3-94,0]	0,001

Tabelle 11 Laborwerte der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe

	PAH/CETPH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
Laborwerte					
Harnsäure [mg/dl]	101	6,6 [5,1-8,7]	65	5,7 [4,9-7,0]	0,002
NT-pro-BNP [pg/ml]	59	1444,0 [391,0-2174,0]	55	167,0 [93,0-401,0]	< 0,001
hs-Troponin [ng/ml]	63	12,7 [7,0-26,1]	55	5,7 [3,0-9,2]	< 0,001
CRP [mg/dl]	100	0,41 [0,20-0,87]	63	0,23 [0,06-0,66]	0,002
Kreatinin [mg/dl]	95	0,91 [0,76-1,22]	65	0,77 [0,68-0,95]	0,001
Bilirubin [mg/dl]	101	0,52 [0,39-0,81]	65	0,40 [0,34-0,56]	0,001
GGT [U/l]	101	48,0 [31,0-105,0]	64	26,0 [18,0-39,0]	< 0,001
GOT [U/l]	101	24,0 [20,0-33,5]	63	23,0 [19,0-28,0]	0,138
GPT [U/l]	101	20,0 [15,0-28,0]	65	18,0 [13,5-19,5]	0,586
Fibrinogen [mg/dl]	96	398,5 [324,5-458,0]	64	359,0 [306,5-423,3]	0,047
Hämoglobin [g/dl]	101	13,6 [12,5-14,9]	65	13,3 [12,5-14,4]	0,590
Hämatokrit [%]	101	42,0 [38,0-45,0]	65	40,0 [38,0-42,0]	0,086
TSH [U/ml]	95	1,80 [1,07-2,90]	63	1,46 [0,96-2,28]	0,186
ft3 [pmol/l]	35	4,07 [3,57-4,55]	38	4,38 [3,90-4,99]	0,045
ft4 [pmol/l]	35	19,14 [16,84-21,02]	38	16,71 [14,66-19,36]	0,004

4.2 Analyse der Vorhofgrößen

4.2.1 PH vs. Kontrollgruppe

Die Tabellen 12, 13 und 14 geben einen detaillierten Überblick über die Messwerte von LA, RA und RA/LA in der PH- und der Kontrollgruppe.

Tabelle 12 Deskriptive Daten (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PH- und Kontrollgruppe

Variable	PH				Kontrollgruppe			
	N	Median [Q1-Q3]	MW \pm SD	Min/Max	N	Median [Q1-Q3]	MW \pm SD	Min/Max
LA-Größe [cm ²]	137	18,7 [14,3-24,6]	20,2 \pm 7,4	7,0/42,6	56	16,1 [13,0-20,5]	16,9 \pm 6,0	7,0/43,3
RA-Größe [cm ²]	150	21,6 [16,5-28,7]	22,8 \pm 8,1	6,5/44,0	61	13,0 [10,6-17,3]	14,3 \pm 4,8	6,2/27,2
RA/LA-Quotient	137	1,06 [0,85-1,40]	1,24 \pm 0,68	0,38/5,97	56	0,81 [0,69-0,97]	0,90 \pm 0,38	0,42/2,47

Tabelle 13 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PH- und Kontrollgruppe

Variable	PH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
LA-Größe [cm ²]	137	18,7 [14,3-24,6]	56	16,1 [12,9-20,5]	0,004
RA-Größe [cm ²]	150	21,6 [16,5-28,7]	61	13,0 [10,6-17,3]	< 0,001
RA/LA-Quotient	137	1,06 [0,85-1,40]	56	0,81 [0,69-0,97]	< 0,001

Tabelle 14 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PH- und Kontrollgruppe

Variable	PH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N (N-Gesamt)	%	N (N-Gesamt)	%	
LA > 20 cm ²	59 (137)	43,1	17 (56)	30,4	0,108
RA > 18 cm ²	83 (150)	55,3	10 (61)	16,4	< 0,001
RA/LA > 1,0	77 (137)	56,2	12 (56)	21,4	< 0,001

Wie in Tabelle 13 dargestellt, zeigten Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu den Kontrollindividuen sowohl eine im Mittel signifikante Vergrößerung des linken als auch des rechten Vorhofs. Der RA/LA-Quotient war bei Patienten mit Lungenhochdruck im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht.

Ebenso zeigten Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zum Kontrollkollektiv im Trend häufiger linksatriale Diameter sowie signifikant häufiger rechtsatriale Diameter oberhalb des Referenzbereiches. Der RA/LA-Quotient war bei

den Patienten mit PH signifikant häufiger größer als 1 (Tabelle 14).

Trotz gleichzeitig bestehender Vergrößerung des linken Atriums überwog bei PH-Patienten die Größe des rechten Atriums, der RA/LA-Quotient bestätigte sich als signifikantes Unterscheidungskriterium zu Patienten ohne PH.

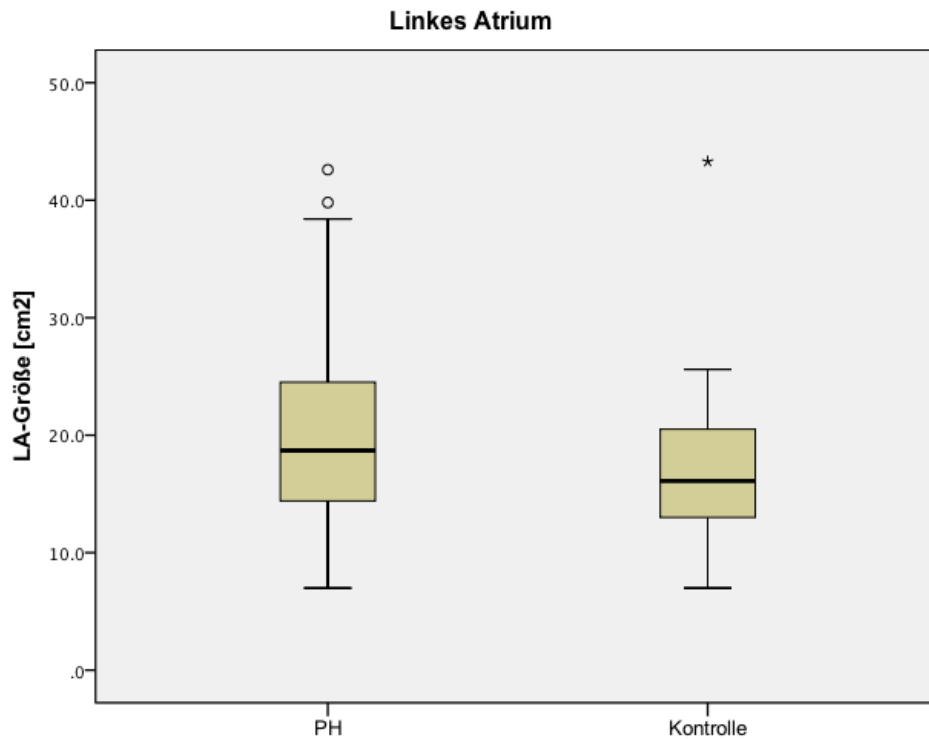


Diagramm 2 Vergleich der Größe des linken Atriums (metrisch) der PH- und Kontrollgruppe
Der linke Vorhof war bei PH-Patienten signifikant größer als bei Kontrollpatienten ($p = 0,004$).

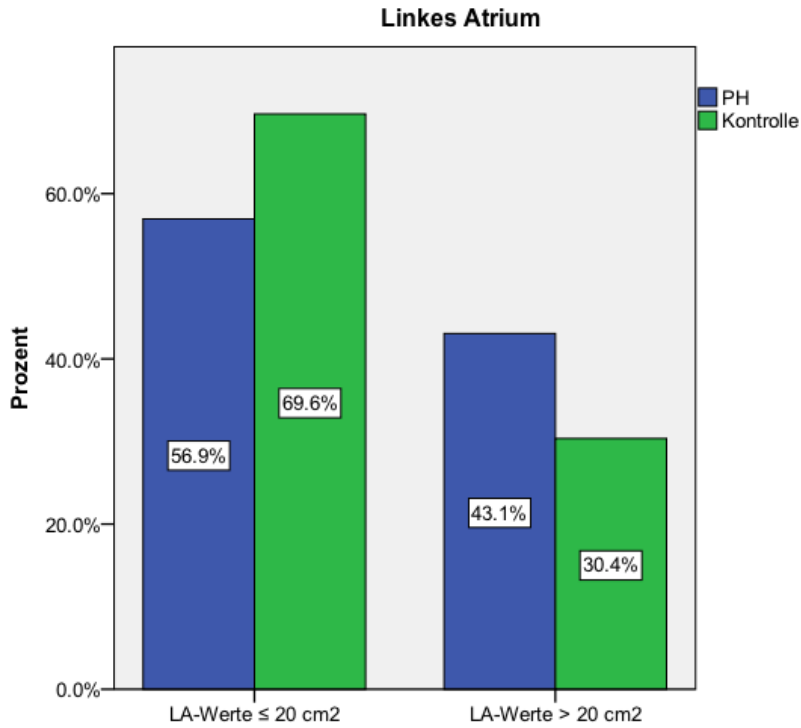


Diagramm 3 Vergleich der Größe des linken Atriums (dichotom) der PH- und Kontrollgruppe
 Der linke Vorhof war bei PH-Patienten tendenziell häufiger über der Norm als bei Kontrollpatienten ($p = 0,118$).

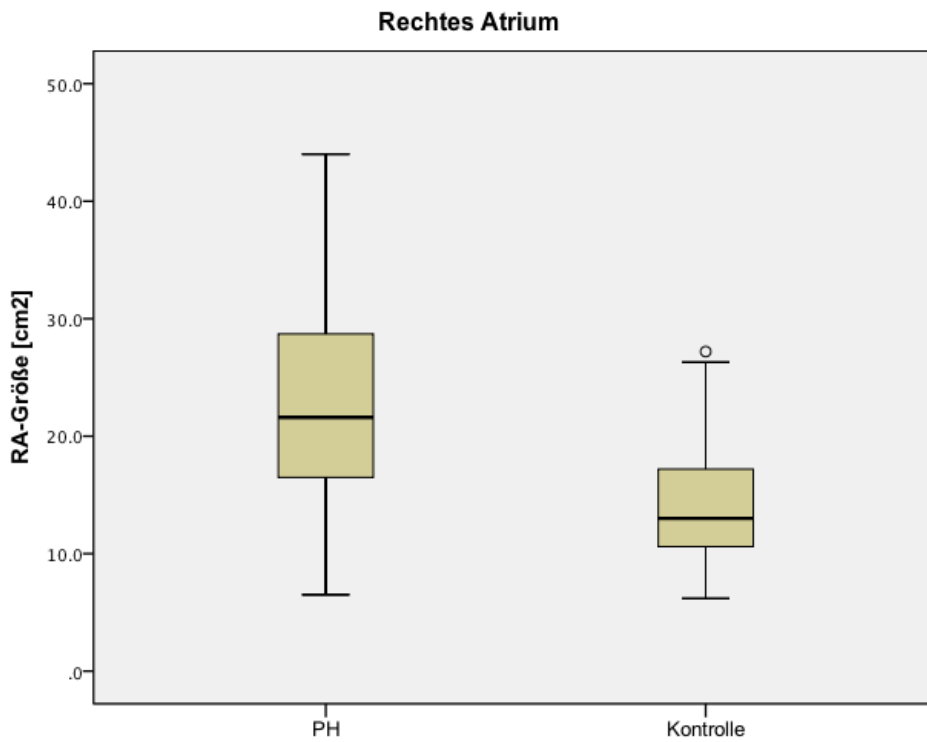


Diagramm 4 Vergleich der Größe des rechten Atriums (metrisch) der PH- und Kontrollgruppe
 Der rechte Vorhof war bei PH-Patienten signifikant größer als bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$).

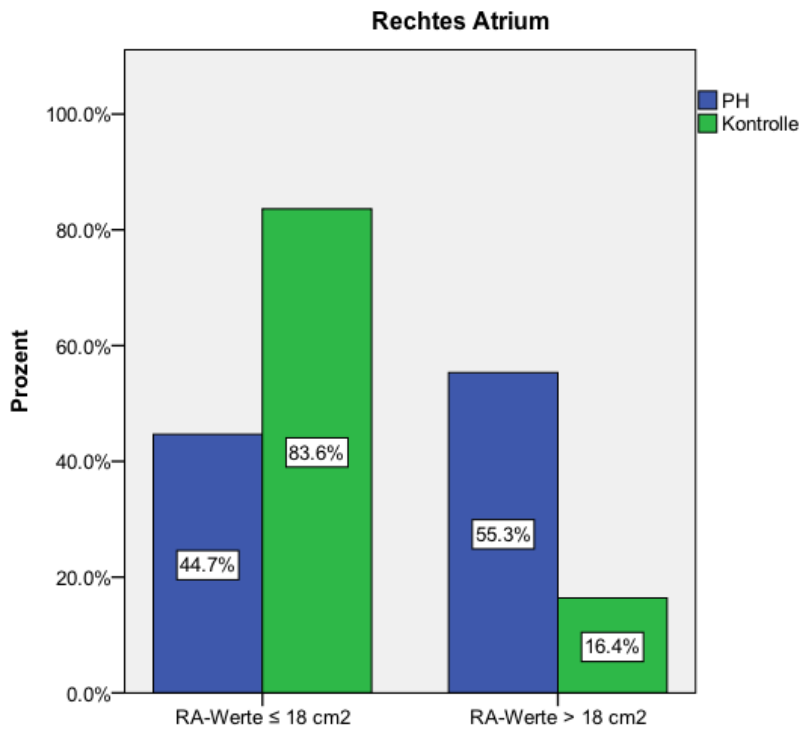


Diagramm 5 Vergleich der Größe des rechten Atriums (dichotom) der PH- und Kontrollgruppe
 Der rechte Vorhof war bei PH-Patienten signifikant häufiger über der Norm als bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$).

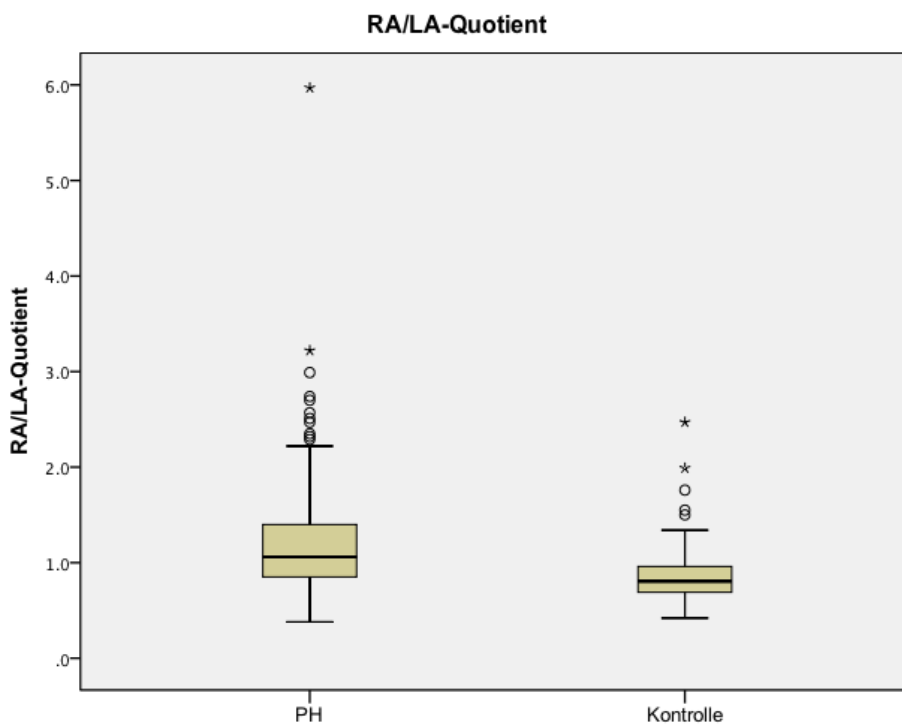


Diagramm 6 Vergleich des RA/LA-Quotienten (metrisch) der PH- und Kontrollgruppe
 Der RA/LA-Quotient war bei PH-Patienten signifikant größer als bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$).

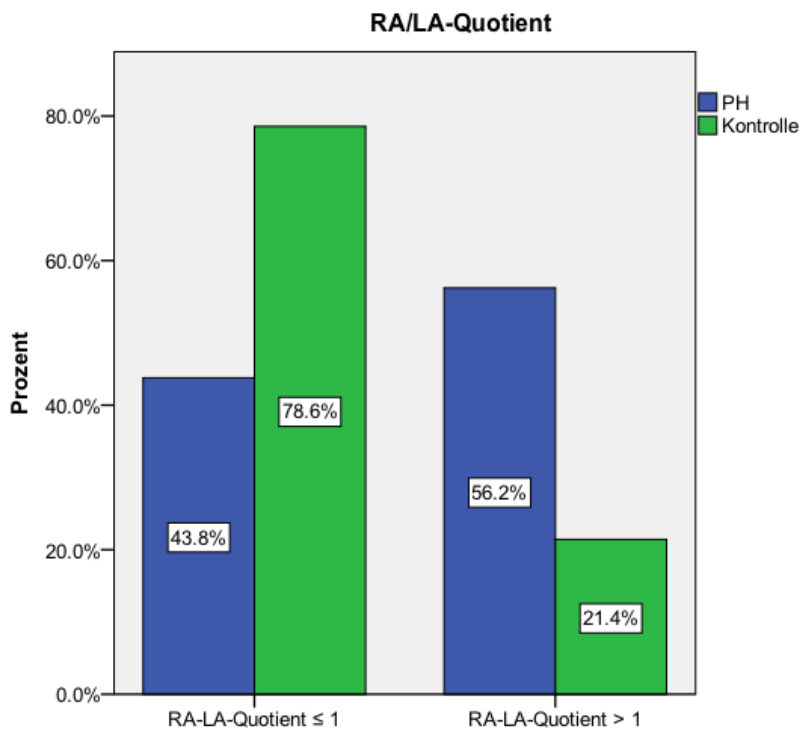


Diagramm 7 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) der PH- und Kontrollgruppe
 Der RA/LA-Quotient war bei PH-Patienten signifikant häufiger > 1 als bei Kontrollpatienten (p < 0,001).

4.2.2 PAH/CTEPH vs. Kontrollgruppe

Die Tabellen 15, 16 und 17 geben einen detaillierten Überblick über die Vorhofgrößen der Patienten der gepoolten Gruppe PAH/CTEPH und zeigen den Vergleich mit der Kontrollgruppe bezüglich der metrischen und dichotomen Variablen.

Tabelle 15 Deskriptive Daten (LA, RA und RA/LA-Quotient) der Gruppe PAH/CTEPH und Kontrollgruppe

Variable	PAH/CTEPH				Kontrollgruppe			
	N	Median [Q1-Q3]	MW ±SD	Min/Max	N	Median [Q1-Q3]	MW ±SD	Min/Max
LA-Größe [cm ²]	87	18,0 [14,2-22,3]	19,5 ±6,9	8,2/42,6	56	16,1 [13,0-20,5]	16,9 ±6,0	7,0/43,3
RA-Größe [cm ²]	96	21,2 [15,5-28,7]	22,4 8,3	6,5/44,0	61	13,0 [10,6-17,3]	14,3 ±4,8	6,2/27,2
RA/LA-Quotient	87	1,06 [0,84-1,43]	1,22 ±0,57	0,38/3,22	56	0,81 [0,69-0,97]	0,90 ±0,38	0,42/2,47

Tabelle 16 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der Gruppe PAH/CTEPH und Kontrollgruppe

Variable	PAH/CTEPH		Kontrolle		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
LA-Größe [cm ²]	87	18,0 [14,2-23,3]	56	16,1 [12,9-20,5]	0,019
RA-Größe [cm ²]	96	21,2 [15,5-28,7]	61	13,0 [10,6-17,3]	< 0,001
RA/LA-Quotient	87	1,06 [0,84-1,43]	56	0,81 [0,69-0,97]	< 0,001

Tabelle 17 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der Gruppe PAH/CTEPH und Kontrollgruppe

Variable	PAH/CTEPH		Kontrolle		p-Wert
	N (N-Gesamt)	%	N (N-Gesamt)	%	
LA > 20 cm ²	33 (87)	37,9	17 (56)	30,4	0,375
RA > 18 cm ²	51 (96)	53,1	10 (61)	16,4	< 0,001
RA/LA > 1,0	48 (87)	55,2	12 (56)	21,4	< 0,001

Patienten der Gruppe PAH/CTEPH wiesen im Vergleich zu den Kontrollpatienten sowohl einen signifikant größeren linken Vorhof, als auch rechten Vorhof auf. Der RA/LA-Quotient war bei diesen PH-Patienten signifikant erhöht (Tabelle 16).

Fast 38 % aller Patienten aus den Gruppen PAH und CTEPH zeigten einen linksatrialen Diameter über der Norm und damit im Trend mehr Patienten als dies im Kontrollkollektiv der Fall war (Tabelle 17). Auch Patienten mit PAH und CTEPH wiesen also häufig einen vergrößerten linken Vorhof auf, ein signifikanter Unterschied in der linksatrialen Vergrößerung zum Kollektiv der Patienten ohne PH ergab sich jedoch nicht.

Der rechte Vorhof war bei über der Hälfte der Patienten mit PAH/CTEPH über die Norm vergrößert, was einen signifikanten Unterschied zum Kontrollkollektiv bedeutete. Der RA/LA-Quotient war bei den PH-Patienten dieser Gruppe signifikant häufiger über 1 (Tabelle 17).

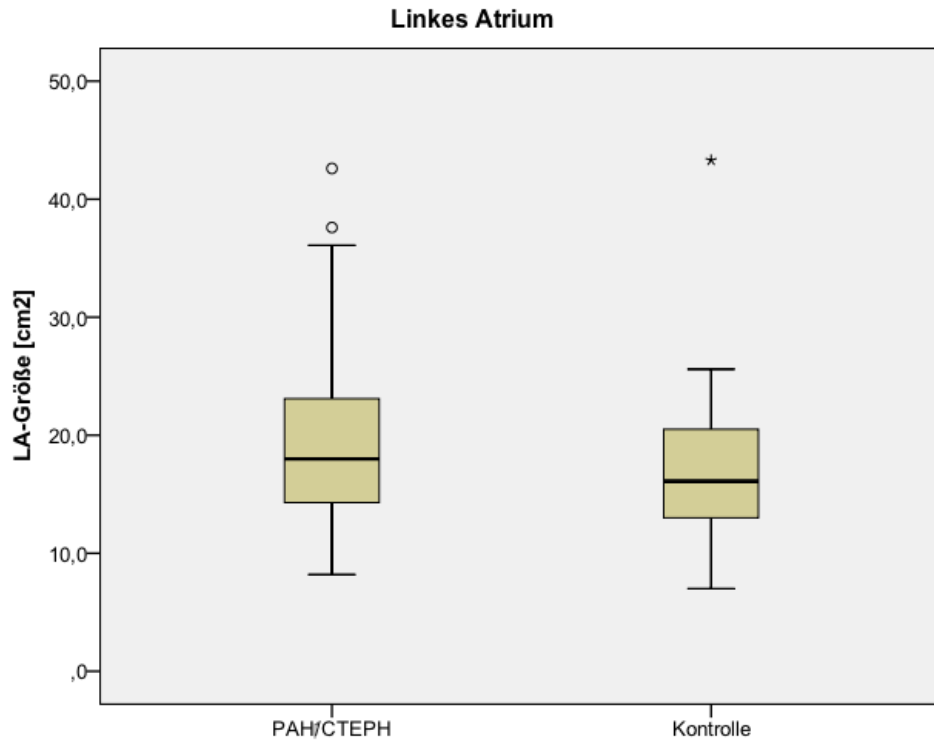


Diagramm 8 Vergleich der Größe des linken Atriums (metrisch) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe
 Der linke Vorhof war bei PAH/CTEPH-Patienten signifikant größer als bei Kontrollpatienten ($p = 0,019$).

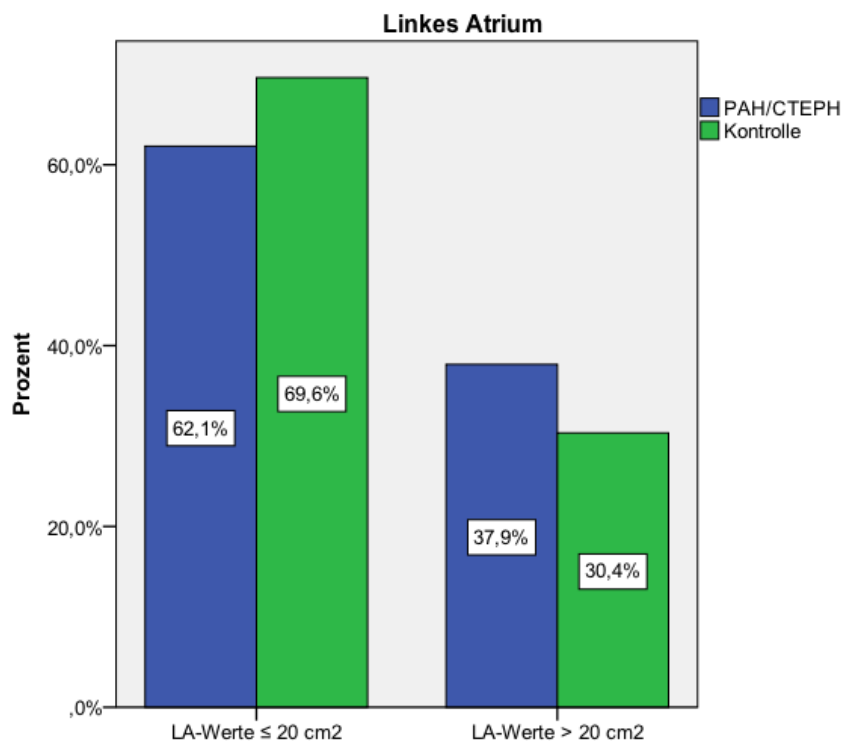


Diagramm 9 Vergleich der Größe des linken Atriums (dichotom) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe
 Der linke Vorhof war bei PAH/CTEPH-Patienten tendenziell häufiger über der Norm als bei Kontrollpatienten ($p = 0,375$).

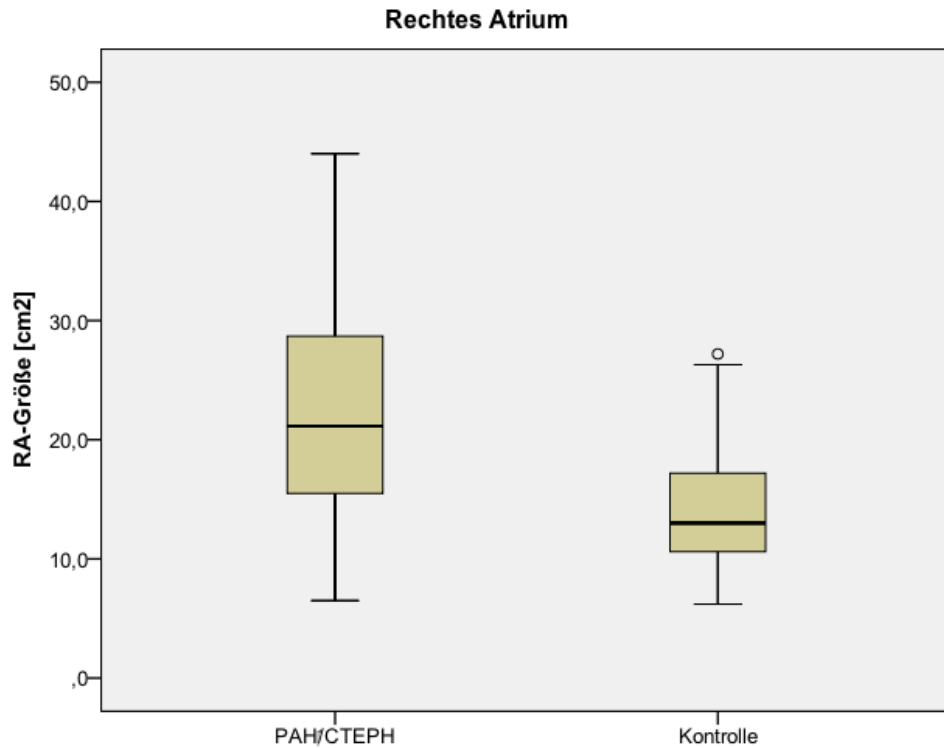


Diagramm 10 Vergleich der Größe des rechten Atriums (metrisch) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe
 Der rechte Vorhof war bei PAH/CTEPH-Patienten signifikant größer als bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$).

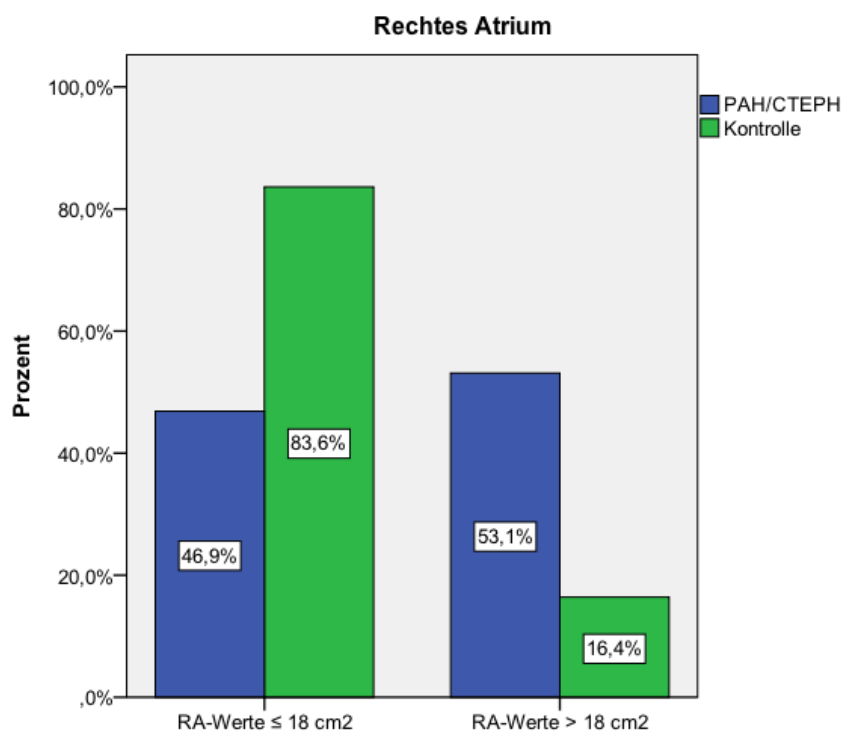


Diagramm 11 Vergleich der Größe des rechten Atriums (dichotom) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe
 Der rechte Vorhof war bei PAH/CTEPH-Patienten signifikant häufiger über der Norm als bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$).

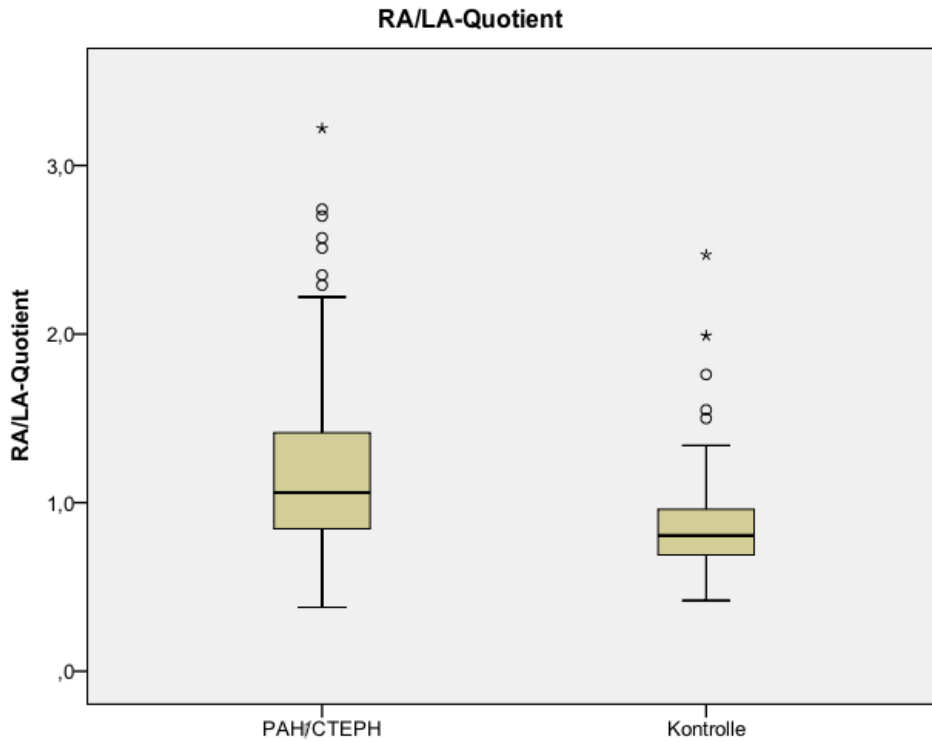


Diagramm 12 Vergleich des RA/LA-Quotienten (metrisch) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe
 Der RA/LA-Quotient war bei PAH/CTEPH-Patienten signifikant größer als bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$).

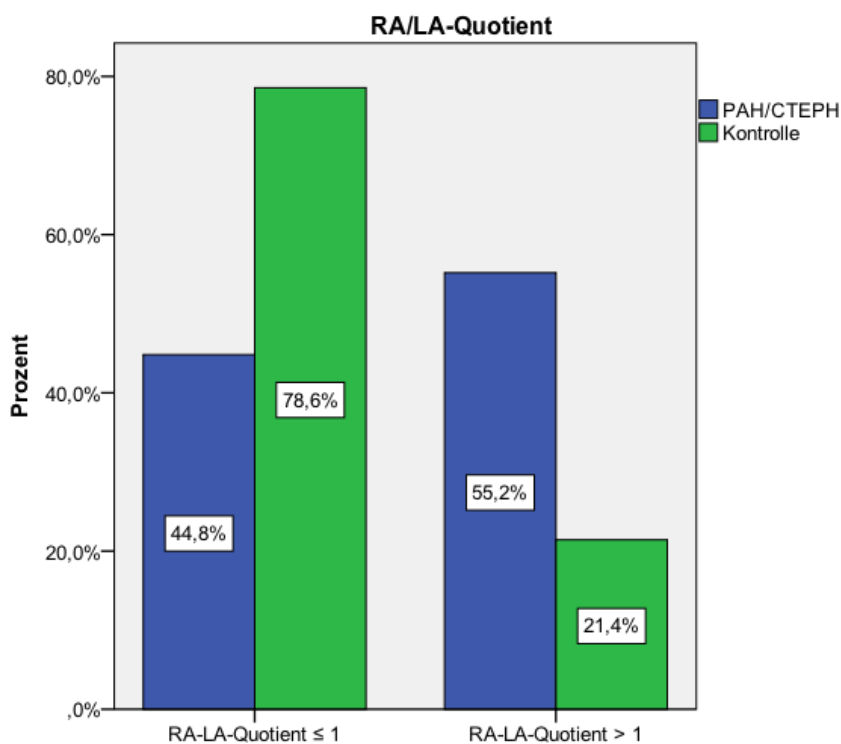


Diagramm 13 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe
 Der RA/LA-Quotient war bei PAH/CTEPH-Patienten signifikant häufiger > 1 als bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$).

4.2.3 Einzelne Gruppenvergleiche

PAH vs. Kontrollgruppe

Die Tabellen 18 und 19 zeigen den Vergleich der PAH- mit den Kontrollpatienten in Bezug auf die metrischen und dichotomen Variablen.

Tabelle 18 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PAH- und Kontrollgruppe

Variable	PAH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
LA-Größe [cm ²]	65	19,1 [14,8-24,5]	56	16,1 [12,9-20,5]	0,038
RA-Größe [cm ²]	72	21,7 [15,4-28,7]	61	13,0 [10,6-17,3]	< 0,001
RA/LA-Quotient	65	1,00 [0,83-1,34]	56	0,81 [0,69-0,97]	0,016

Tabelle 19 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PAH- und Kontrollgruppe

Variable	PAH		Kontrollgruppe		p-Wert
	N (N-Gesamt)	%	N (N-Gesamt)	%	
LA > 20 cm ²	29 (65)	44,6	17 (56)	30,4	0,134
RA > 18 cm ²	41 (72)	56,9	10 (61)	16,4	< 0,001
RA/LA > 1,0	32 (65)	49,2	12 (56)	21,4	0,002

Patienten mit PAH zeigten im Mittel sowohl einen größeren linken, als auch größeren rechten Vorhof als die Kontrollpatienten. Der Unterschied war beidseits signifikant. Der RA/LA-Quotient lag in der PAH-Gruppe im Mittel bei genau 1,0. Rechter und linker Vorhof waren somit in gleichem Ausmaß vergrößert.

Der Unterschied zum RA/LA-Quotienten der Kontrollgruppe war dabei signifikant (Tabelle 18).

Immerhin 44,6 % der PAH-Patienten wiesen einen linksatrialen Diameter oberhalb der Norm auf. Bei noch mehr Patienten mit PAH lagen die Größe des rechten Vorhofs über der Norm sowie der RA/LA-Quotient über 1, der Unterschied zur Kontrollgruppe war jeweils signifikant. Dies ist in Tabelle 19 zu sehen.

PH 2 vs. Kontrollgruppe

Die Tabellen 20 und 21 stellen die Werte der PH 2- und Kontrollpatienten im Vergleich da.

Tabelle 20 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PH 2- und Kontrollgruppe

Variable	PH 2		Kontrolle		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
LA-Größe [cm ²]	14	27,0 [20,6-31,3]	56	16,1 [12,9-20,5]	< 0,001
RA-Größe [cm ²]	14	22,4 [18,4-26,5]	61	13,0 [10,6-17,3]	< 0,001
RA/LA-Quotient	14	0,85 [0,69-0,97]	56	0,81 [0,69-0,97]	> 0,99

Tabelle 21 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PH 2- und Kontrollgruppe

Variable	PH 2		Kontrollgruppe		p-Wert
	N (N-Gesamt)	%	N (N-Gesamt)	%	
LA > 20 cm ²	11 (14)	78,6	17 (56)	30,4	0,002
RA > 18 cm ²	10 (14)	71,4	10 (61)	16,4	< 0,001
RA/LA > 1,0	3 (14)	21,4	12 (56)	21,4	> 0,99

Wie in Tabelle 20 dargestellt, waren in der Gruppe der Patienten mit PH bei Linksherzerkrankungen sowohl der linke, als auch rechte Vorhof im Mittel deutlich vergrößert, wobei die Vergrößerung des linksatrialen Diameters die des rechten noch übertraf. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war jeweils hoch signifikant. Durch den Umstand, dass in der Gruppe PH 2 beide Vorhöfe eine Vergrößerung im Vergleich zu den Kontrollpatienten aufwiesen, zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf den RA/LA-Quotienten. Dieser erwies sich bei PH 2- und Kontrollpatienten im Mittel als beinahe gleichwertig.

Tabelle 21 zeigt, dass die überwiegende Anzahl der Patienten mit PH 2 eine linksatriale Vergrößerung über der Norm aufwies und sich hierbei signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Immerhin hatten jedoch auch 21,4 % einen nicht vergrößerten linken Vorhof. Auch eine Vergrößerung des rechten Vorhofs lag in der Gruppe der Patienten mit PH in Folge von Linksherzerkrankungen vor. Auch hier war der Unterschied zur Kontrollgruppe signifikant.

Einen RA/LA-Quotienten > 1 hatten immerhin 21,4 %. Dies war damit genauso häufig wie in der Kontrollgruppe.

PAH vs. PH 2

In den Tabellen 22 und 23 werden die Gruppen PAH und PH 2 miteinander verglichen.

Tabelle 22 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PAH- und PH 2-Gruppe

Variable	PAH		PH 2		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
LA-Größe [cm ²]	65	19,1 [14,8-24,5]	14	27,0 [20,6-31,3]	0,004
RA-Größe [cm ²]	72	21,7 [15,4-28,7]	14	22,4 [18,4-26,5]	0,497
RA/LA-Quotient	65	1,00 [0,83-1,34]	14	0,85 [0,69-0,97]	0,068

Tabelle 23 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PAH- und PH 2-Gruppe

Variable	PAH		PH 2		p-Wert
	N (N-Gesamt)	%	N (N-Gesamt)	%	
LA > 20 cm ²	29 (65)	44,6	11 (14)	78,6	0,037
RA > 18 cm ²	41 (72)	56,9	10 (14)	71,4	0,383
RA/LA > 1,0	32 (65)	49,2	3 (14)	21,4	0,077

Obwohl auch in der PAH-Gruppe Fälle von vergrößerten linken Vorhöfen auftraten, zeigte sich der linksatriale Diameter in der Gruppe PH 2 deutlich und signifikant größer als in der Gruppe PAH. Der rechte Vorhof war im Mittel in beiden Gruppen ähnlich stark vergrößert. Der RA/LA-Quotient zeigte sich tendenziell höher in der PAH-Gruppe, wobei der Unterschied knapp nicht signifikant ausfiel. Diese Aussagen werden in Tabelle 22 dargestellt.

Wie Tabelle 23 zeigt, ließen sich sowohl links, als auch rechts bei der Gruppe PH 2 im Verhältnis mehr Patienten mit Vorhöfen über der Norm nachweisen als bei PAH. Beim linken Vorhof war dieser Unterschied signifikant.

Knapp die Hälfte der Patienten mit PAH wiesen einen RA/LA-Quotienten über 1 auf. In der Gruppe PH 2 war dies nur bei 21,4 % der Patienten der Fall. Dieser Unterschied war jedoch nicht ebenfalls knapp nicht signifikant (Tabelle 23).

Poweranalyse und Fallzahlplanung PAH vs. PH 2

Der RA/LA-Quotient zeigte sich in der Gruppe PAH höher als in der Gruppe PH 2. Ebenso hatten deutlich mehr PAH-Patienten einen RA/LA-Quotienten über 1 als Patienten mit PH bei Linksherzerkrankungen. Der Unterschied fiel jedoch jeweils knapp nicht signifikant aus.

Da der Vergleich des RA/LA-Quotienten dieser beiden PH-Untergruppen als

differenzialdiagnostisch besonders wichtig erachtet wurde, wurde die Teststärke (Power) bei den vorliegenden Fallzahlen errechnet. Darüberhinaus wurde die Fallzahl für eine gewünschte Teststärke von mindesten 80 % berechnet. Diese Fallzahl wird benötigt, um einen signifikanten Effekt aufdecken zu können.

Diese gilt bei konstantem Signifikanzniveau von 5 %, konstanter Effektstärke ($d = 0,6261$) beim zweiseitigen t-Test und konstanten relativen Häufigkeiten ($p_1 = 0,5077$ und $p_2 = 0,7857$) bei zweiseitigem Fishers Exaktem Test.

Bei der metrischen Variable wurde bei den Fallzahlen PAH = 65 und PH 2 = 14 eine Teststärke von 55,51 % erreicht. Diese war also zu gering, um den Vergleich als signifikant aufzudecken. Um eine gewünschte Teststärke von mindesten 80 % zu erreichen, wird eine Fallzahl von $N = 140$ benötigt, verteilt auf PAH = 115 und PH 2 = 25.

Bei der dichotomen Variable wurde bei den Fallzahlen PAH = 65 und PH 2 = 14 eine Teststärke von 44,89 % erreicht. Die Teststärke war also ebenso zu gering, um den Vergleich als signifikant aufzudecken. Für eine Teststärke von mindestens 80 % wird eine Fallzahl von $N = 168$ benötigt, aufgeteilt auf die beiden Gruppen mit PAH = 138 und PH 2 = 30.

PAH/CTEPH vs. PH 2

In den Tabellen 24 und 25 folgen die Vergleiche der Gruppe PAH/CTEPH mit der Gruppe PH 2.

Tabelle 24 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PAH/CTEPH- und PH 2-Gruppe

Variable	PAH/CTEPH		PH 2		p-Wert
	N	Median [Q1-Q3]	N	Median [Q1-Q3]	
LA-Größe [cm ²]	87	18,0 [14,2-23,3]	14	27,0 [20,6-31,3]	0,001
RA-Größe [cm ²]	96	21,2 [15,5-28,7]	14	22,4 [18,4-26,5]	0,495
RA/LA-Quotient	87	1,06 [0,84-1,43]	14	0,85 [0,69-0,97]	0,027

Tabelle 25 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PAH/CTEPH- und PH 2-Gruppe

Variable	PAH/CTEPH		PH 2		p-Wert
	N (N-Gesamt)	%	N (N-Gesamt)	%	
LA > 20 cm ²	33 (87)	37,9	11 (14)	78,6	0,007
RA > 18 cm ²	51 (96)	53,1	10 (14)	71,4	0,256
RA/LA > 1,0	48 (87)	55,2	3 (14)	21,4	0,023

Der linksatriale Diameter zeigte sich auch in diesem Vergleich in der Gruppe PH 2 signifikant größer als in der gemeinsamen Gruppe PAH/CTEPH, der rechte Vorhof war auch hier in beiden Gruppen ähnlich stark vergrößert. Allerdings ergab sich hier eine signifikante Vergrößerung des RA/LA-Quotienten in der PAH/CTEPH-Gruppe im Vergleich zu PH 2 (Tabelle 24).

Mehr als die Hälfte der Patienten mit PAH/CTEPH wiesen einen RA/LA-Quotienten über 1 auf, der Unterschied zur Gruppe PH 2 war signifikant (Tabelle 25).

Poweranalyse und Fallzahlplanung PAH/CTEPH vs. PH 2

Bei der Analyse des RA/LA-Quotienten der Gruppen PAH/CTEPH und PH 2 zeigten sich sowohl bei der metrischen als auch bei der dichotomen Variable signifikante Unterschiede. Obwohl die Teststärken jeweils knapp nicht das gewünschte Niveau von 80 % erreichten (metrisch 71,8 %, dichotom 66,47 %), waren diese dennoch hoch genug, um ein signifikantes Testergebnis zu erzielen.

Mittels Fallzahlplanung wurden die für eine Teststärke von 80 % benötigten Gruppengrößen ermittelt.

Diese Berechnung gilt bei konstantem Signifikanzniveau von 5 %, konstanter Effektstärke ($d = 0,738$) beim zweiseitigen t-Test und konstanten relativen Häufigkeiten ($p_1 = 0,531$ und $p_2 = 0,714$) bei zweiseitigem Fishers Exaktem Test.

Bei der metrischen Variable wurde bei den Fallzahlen PAH/CTEPH = 87 und PH 2 = 14 eine Teststärke von 71,8 % erreicht, was fast dem gewünschten Niveau von 80 % entspricht. Um eine gewünschte Teststärke von mindestens 80 % zu erreichen, wird eine Fallzahl von $N = 124$ benötigt, verteilt auf die beiden Gruppen mit PAH/CTEPH = 107 und PH 2 = 17.

Bei der dichotomen Variable lag die Teststärke bei den Fallzahlen PAH/CTEPH = 87 und PH 2 = 14 bei 66,47 %. Für eine Teststärke von mindestens 80 % ist eine Fallzahl von $N = 149$ nötig, aufgeteilt auf die beiden Gruppen PAH/CTEPH = 128 und PH 2 = 21.

4.2.4 Zusammenfassung

Patienten mit PH unterschieden sich in Bezug auf rechtes Atrium, linkes Atrium und RA/LA-Quotient signifikant von den Kontrollindividuen.

Auch die gemeinsame Gruppe aus Patienten mit einer vaskulopathischen PH, somit PAH oder CTEPH, zeigte signifikant größere Vorhöfe als die Kontrollgruppe. Hierbei

waren sowohl der linke, als auch der rechte Vorhof betroffen. Fast 38 % der Patienten mit PAH/CTEPH wiesen einen linken Vorhof oberhalb der Norm auf. In der Untergruppe der PAH war dieser Wert mit fast 45 % sogar noch einmal höher.

Der RA/LA-Quotient bestätigte sich als Unterscheidungskriterium zwischen den Patienten mit PH bzw. PAH/CTEPH einerseits und den Kontrollindividuen andererseits. Der RA/LA-Quotient fiel jeweils signifikant höher aus.

Der Vergleich des RA/LA-Quotienten zwischen den Untergruppen PAH und PH 2 erwies sich als knapp nicht signifikant. Ursächlich waren zu geringe Teststärken bei zu kleinen Fallzahlen in beiden Gruppen.

Der RA/LA-Quotient der Gruppe PAH/CTEPH hingegen unterschied sich sowohl in der metrischen, als auch in der dichotomen Analyse bei ausreichender Teststärke signifikant vom RA/LA-Quotienten der Gruppe PH 2 und erwies sich in diesem Vergleich als Unterscheidungskriterium zwischen prä- und postkapillärer PH.

4.3 Analyse des Herzrhythmus

4.3.1 Überblick über Studienpopulation

Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Verteilung der Herzrhythmen in der Gruppe aller Patienten mit PH im Vergleich mit der Kontrollgruppe. In der PH-Gruppe traten deutlich mehr Fälle von VHF auf, der Unterschied zur Kontrollgruppe war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 26 Verteilung der Herzrhythmen in PH- und Kontrollgruppe

Rhythmus	PH (N=163)		Kontrollgruppe (N=67)		p-Wert
	N	%	N	%	
Sinusrhythmus	114	69,9	64	95,5	< 0,001
Vorhofflimmern	43	26,4	1	1,5	< 0,001
Schrittmacher	6	3,7	2	3	> 0,99

In der gemeinsamen Gruppe der PAH/CTEPH zeigte sich ein ebenso deutliches Bild. 30 % aller Patienten mit PAH und CTEPH hatten VHF, der Unterschied zur Kontrollgruppe war hoch signifikant ($p < 0,001$). Dies ist in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27 Verteilung der Herzrhythmen in PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe

Rhythmus	PAH/CTEPH (N=99)		Kontrollgruppe (N=65)		p-Wert
	N	%	N	%	
Sinusrhythmus	69	69,7	64	98,5	< 0,001
Vorhofflimmern	30	30,3	1	1,5	

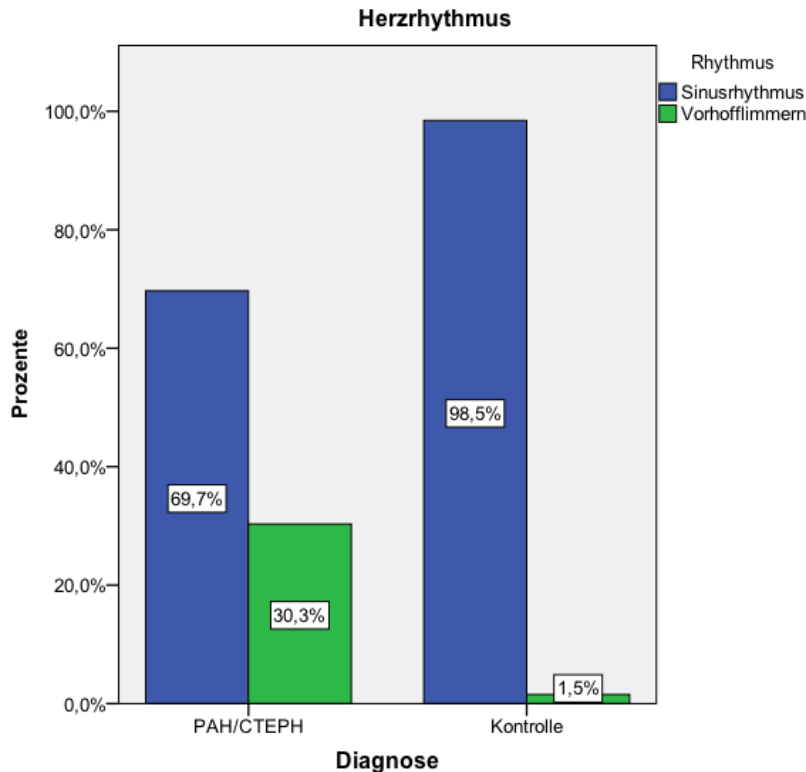


Diagramm 14 Verteilung der Herzrhythmen in PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe

30,3 % der Patienten mit PAH/CTEPH weisen VHF auf. Dies ist signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Darüberhinaus wurden die Herzrhythmen der verschiedenen Diagnosegruppen betrachtet (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28 Verteilung der Herzrhythmen in den Diagnosegruppen PAH – PH 5

Rhythmus	PAH (N=77)	PH 2 (N=14)	PH 3 (N=39)	CTEPH (N=26)	PH 5 (N=7)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
SR	49 (63,6)	4 (28,6)	34 (87,2)	20 (76,9)	7 (100)
VHF	25 (32,5)	9 (64,3)	4 (10,3)	5 (19,2)	0 (0)
SM	3 (3,9)	1 (7,1)	1 (2,6)	1 (3,9)	0 (0)

In der Gruppe PAH trat VHF signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Auch in der Gruppe CTEPH traten mehr Fälle von VHF als in der Kontrollgruppe auf. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,006$).

In der Gruppe der PH 3 traten zwar mehr Fälle von VHF als in der Kontrollgruppe auf. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,061$).

Bei Patienten mit PH in Folge Linksherzerkrankungen trat VHF signifikant häufiger auf als bei Patienten mit PAH ($p = 0,028$).

Die Gruppe der PH 2 war die einzige Diagnosegruppe, bei der VHF häufiger auftrat als SR. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war dabei hoch signifikant ($p < 0,001$).

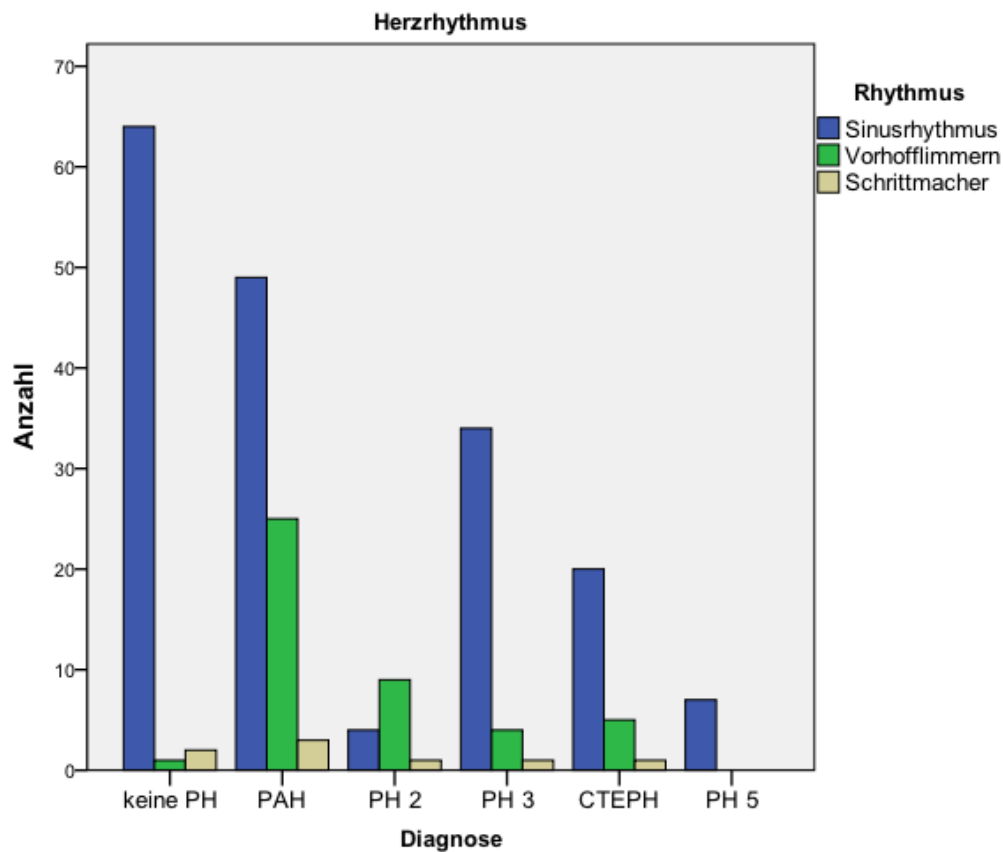


Diagramm 15 Darstellung der Herzrhythmen in der Kontroll- sowie den Diagnosegruppen PAH – PH 5
Die Gruppen PAH, PH 2 und CTEPH zeigen signifikant häufiger VHF als die Kontrollgruppe.

4.3.2 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigte sich bei der Analyse des Herzrhythmus, dass bei Patienten mit PH signifikant häufiger VHF auftrat als bei Patienten ohne PH. Am häufigsten war dies in der Gruppe 2 der Fall. Aber auch in der Gruppe PAH/CTEPH war VHF signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe, hier zeigten 30 % der Patienten Vorhofflimmern.

4.4 Analyse des Zusammenhangs von Herzrhythmus, Vorhofgröße und PCWP

4.4.1 Gruppe PH

4.4.1.1 Metrische Analyse der Gruppe PH

Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Größen von LA und RA, den RA/LA-Quotienten sowie PCWP unter Berücksichtigung des Herzrhythmus.

Tabelle 29 Vorhofgrößen, RA/LA-Quotient und PCWP der Gruppe PH in Anhängigkeit vom Herzrhythmus

PH	Sinusrhythmus		Vorhofflimmern		p-Wert
	N	Median [IQR]	N	Median [IQR]	
LA-Größe [cm ²]	95	16,8 [7,6]	36	25,4 [10,5]	< 0,001
RA-Größe [cm ²]	103	18,4 [11,2]	41	26,6 [12,0]	< 0,001
RA/LA-Quotient	95	1,06 [0,74]	36	1,05 [0,34]	0,126
PCWP [mmHg]	114	11,0 [5,5]	43	14,0 [3,0]	< 0,001

Die Zahlen zeigen, dass in der Gruppe der PH-Patienten ein starker Zusammenhang besteht zwischen dem Herzrhythmus und der Vorhofgröße.

Bei Patienten mit VHF zeigten sich sowohl linkes Atrium, als auch rechtes Atrium jeweils signifikant vergrößert im Vergleich zu den Vorhöfen der Patienten mit SR. Auf Grund der beiderseitigen Vergrößerung der Vorhöfe, änderte sich der RA/LA-Quotient unter VHF nicht signifikant.

Der PCWP war unter VHF im Mittel signifikant höher, aber auch bei Patienten mit VHF kamen normale pulmonal-arterielle Verschlussdrücke unter 15 mmHg vor (siehe Diagramm 19). Dies zeigt noch einmal, dass VHF auch bei Patienten mit präkapillärer PH zu finden war.

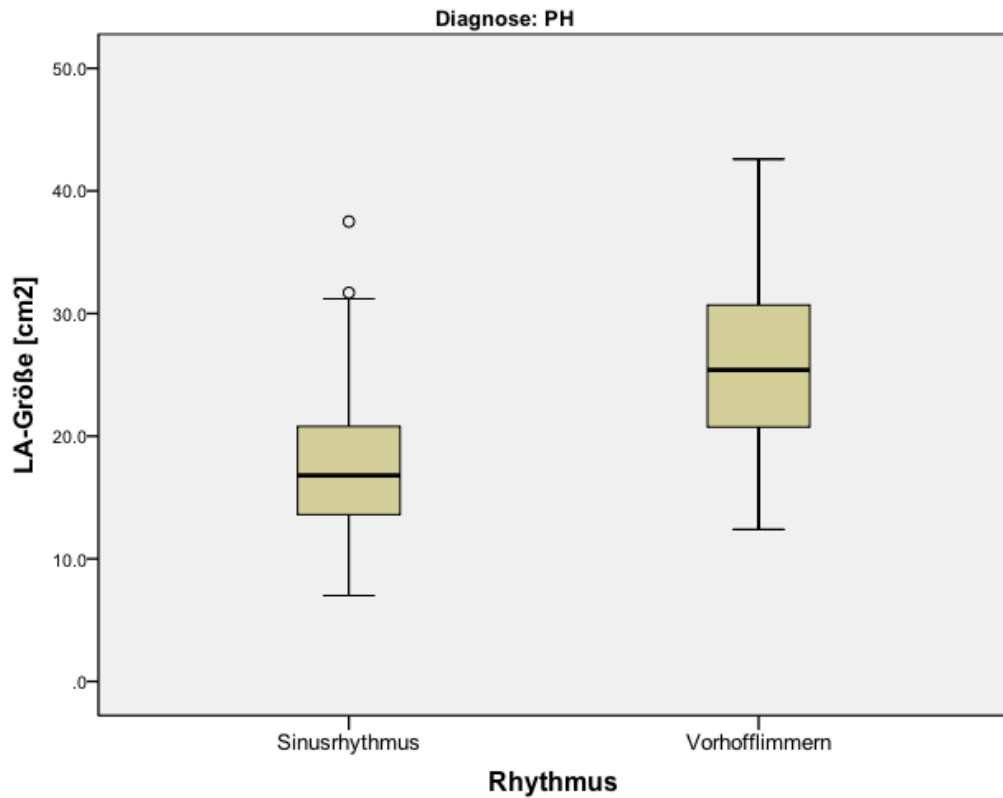


Diagramm 16 Größe des linken Atriums der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Der LA war unter VHF signifikant größer als unter SR ($p < 0,001$).

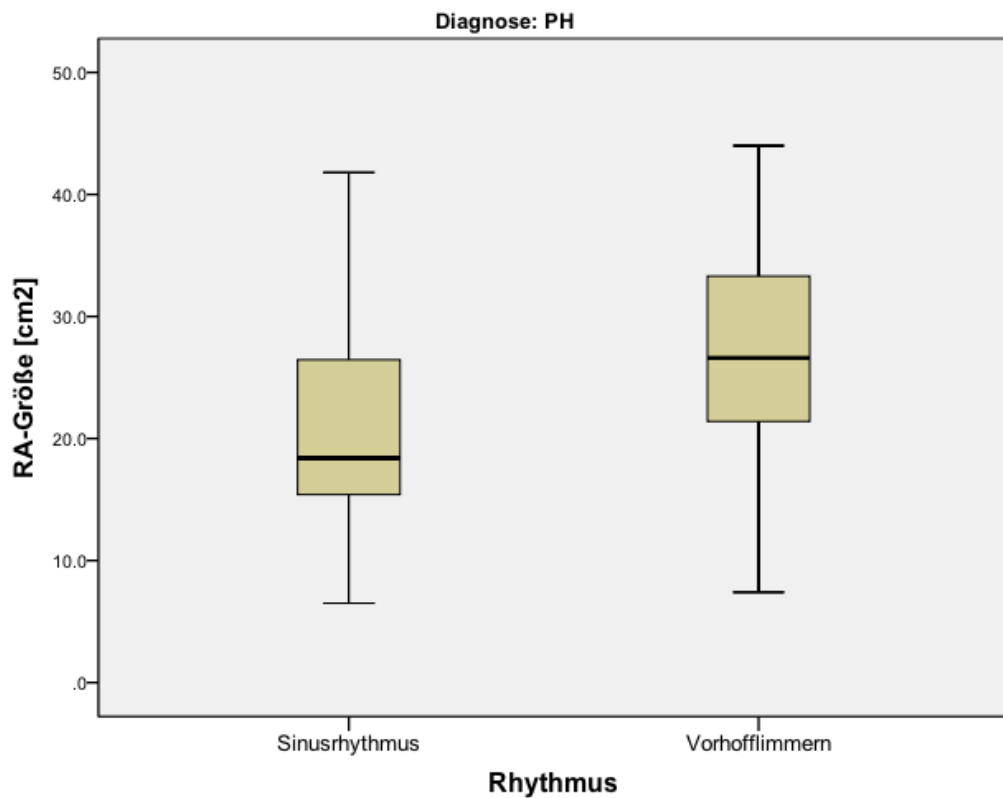


Diagramm 17 Größe des rechten Atriums der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Der RA war unter VHF signifikant größer als unter SR ($p < 0,001$).

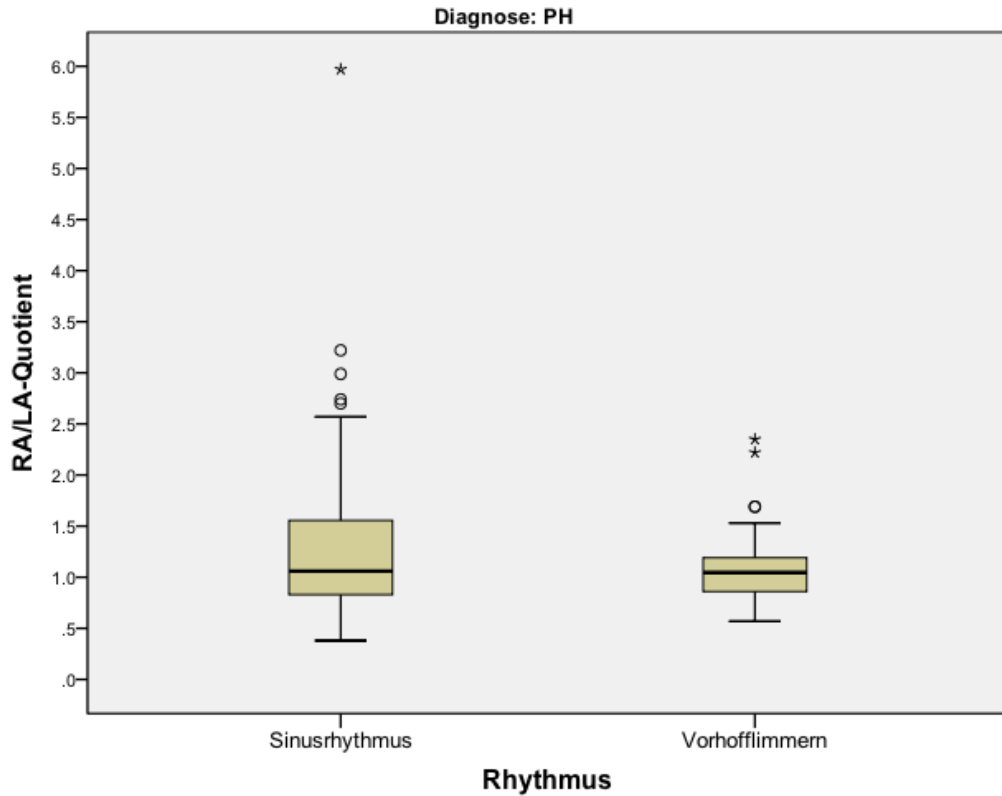


Diagramm 18 RA/LA-Quotient der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Der RA/LA-Quotient zeigte unter SR und VHF keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,126$).

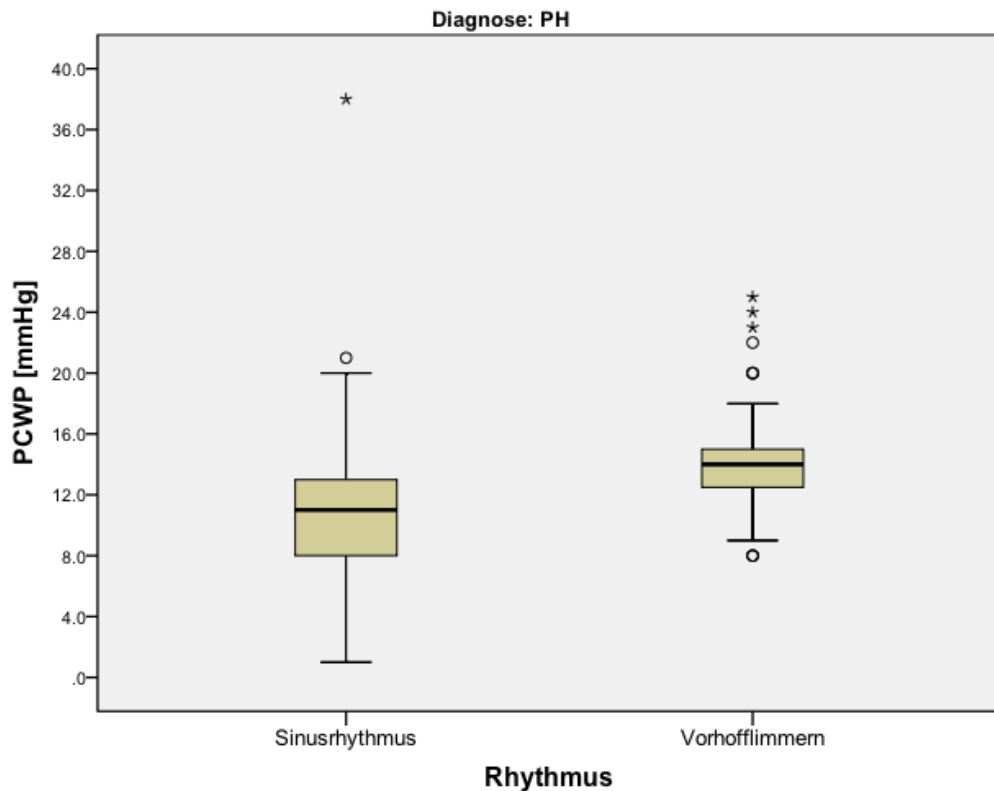


Diagramm 19 PCWP der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Der PCWP war unter VHF signifikant größer als unter SR ($p < 0,001$). Auch unter VHF kamen normwertige Wedge-Drücke < 15 mmHg vor.

4.4.1.2 Dichotome Analyse der Gruppe PH

Bei Patienten mit einem normwertigen linken oder normwertigen rechten Vorhof fand sich weitaus häufiger SR als VHF. Bei Patienten mit Vergrößerung des linken oder des rechten Atriums über der Norm hingegen lag der Anteil an VHF deutlich höher. Die Verteilung des RA/LA-Quotienten unterschied sich bei diesem Vergleich jedoch nicht ($p > 0,99$). Dies ist in den Tabellen 30 – 32 dargestellt.

Tabelle 30 Vergleich des linken Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PH

PH	SR	VHF		
	N (%)	N (%)	N-Gesamt (%)	p-Wert
LA \leq 20 cm ²	67 (89,3)	8 (10,7)	75 (100)	< 0,001
LA > 20 cm ²	28 (50,0)	28 (50,0)	56 (100)	

Tabelle 31 Vergleich des rechten Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PH

PH	SR	VHF		
	N (%)	N (%)	N-Gesamt (%)	p-Wert
RA \leq 18 cm ²	59 (89,4)	7 (10,6)	66 (100)	< 0,001
RA > 18 cm ²	44 (56,4)	34 (43,6)	78 (100)	

Tabelle 32 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PH

PH	SR	VHF		
	N (%)	N (%)	N-Gesamt (%)	p-Wert
RA/LA \leq 1,0	43 (72,9)	16 (27,1)	59 (100)	> 0,99
RA/LA > 1,0	52 (72,2)	20 (27,8)	72 (100)	

4.4.2 Gruppe PAH/CTEPH

4.4.2.1 Metrische Analyse der Gruppe PAH/CTEPH

Tabelle 33 stellt die Größen von LA und RA, den RA/LA-Quotienten sowie PCWP unter Berücksichtigung des Herzrhythmus der Gruppe PAH/CTEPH dar.

Tabelle 33 Vorhofgrößen, RA/LA-Quotient und PCWP der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus

PAH/CTEPH	Sinusrhythmus		Vorhofflimmern		p-Wert
	N	Median [IQR]	N	Median [IQR]	
LA-Größe [cm ²]	60	16,6 [6,4]	23	24,2 [12,0]	< 0,001
RA-Größe [cm ²]	64	17,8 [11,0]	28	26,8 [12,0]	< 0,001
RA/LA-Quotient	60	1,04 [0,77]	23	1,05 [0,29]	0,415
PCWP [mmHg]	69	10,0 [4,0]	30	14,0 [3,0]	< 0,001

Auch in der Gruppe der Patienten mit PAH und CTEPH wurden sowohl der linke, als auch der rechte Vorhof unter VHF im Mittel signifikant größer gemessen als unter SR.

Beide Vorhöfe waren im Mittel nur bei Patienten mit PAH/CTEPH und VHF vergrößert. Bei Individuen mit PAH/CTEPH und SR hingegen waren der linke und der rechte Vorhof im Mittel normwertig groß.

Der RA/LA-Quotient zeigte sich nicht mit dem Herzrhythmus assoziiert und war unter SR und VHF beinahe gleich hoch ($p = 0,415$).

Der PCWP war unter VHF im Mittel signifikant größer als unter SR.

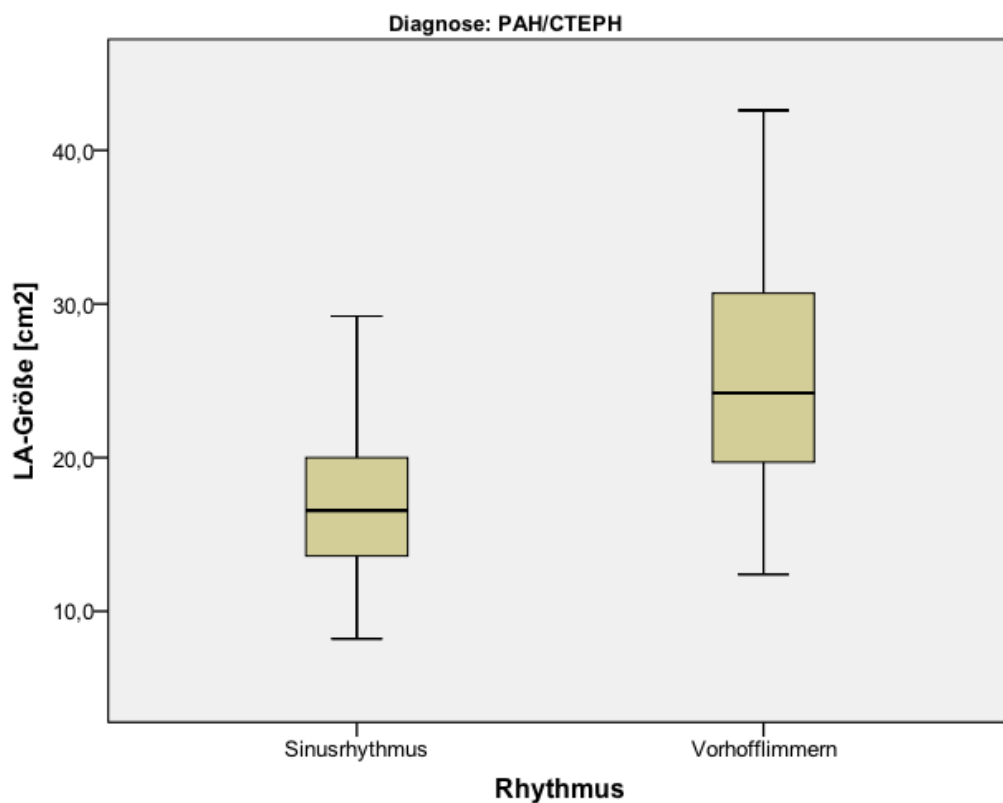


Diagramm 20 Größe des linken Atriums der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
Der LA war unter VHF signifikant größer als unter SR ($p < 0,001$).

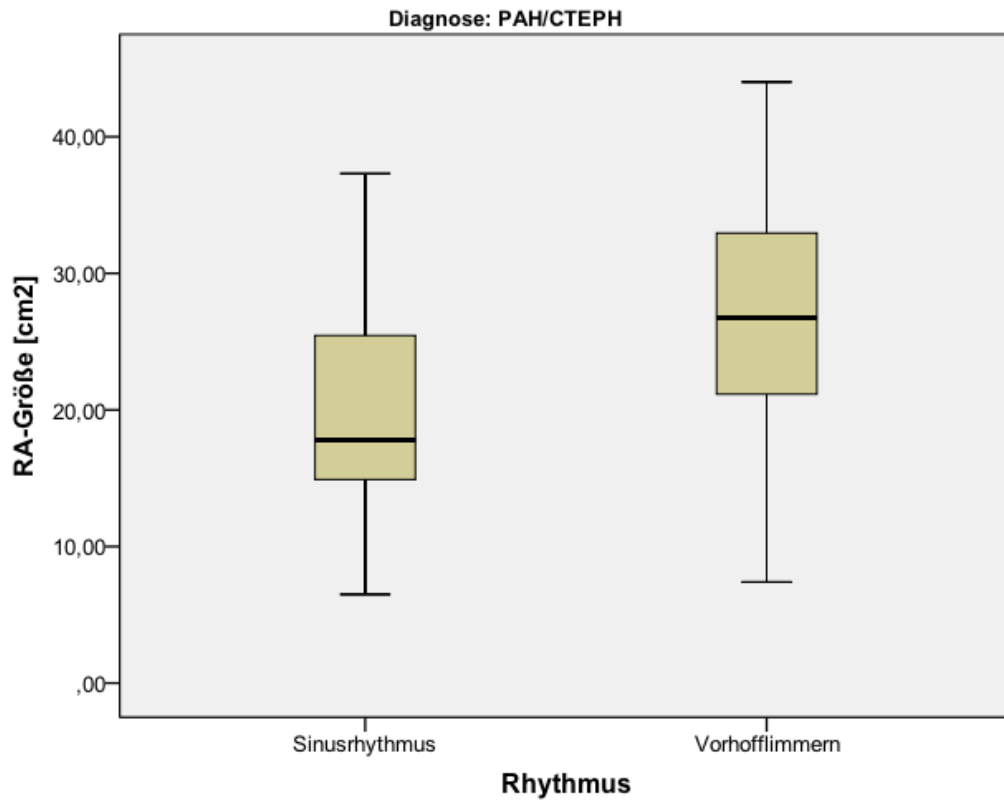


Diagramm 21 Größe des rechten Atriums der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Der RA war unter VHF signifikant größer als unter SR ($p < 0,001$).

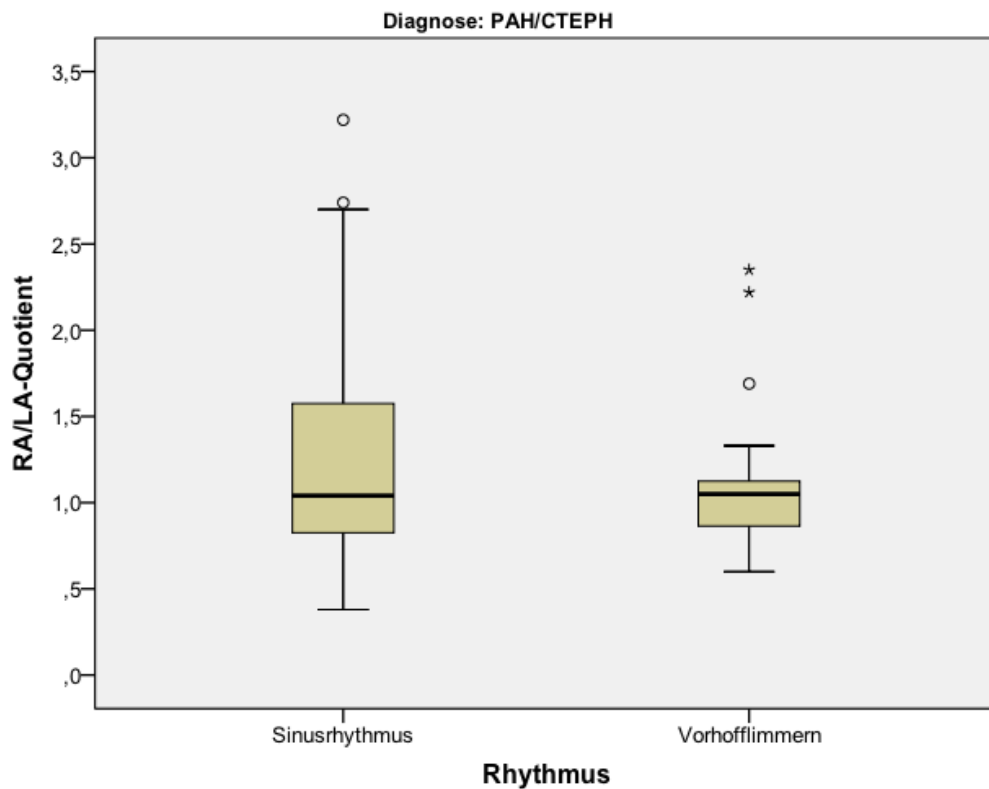


Diagramm 22 RA/LA-Quotient der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Der RA/LA-Quotient zeigte unter SR und VHF keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,415$).

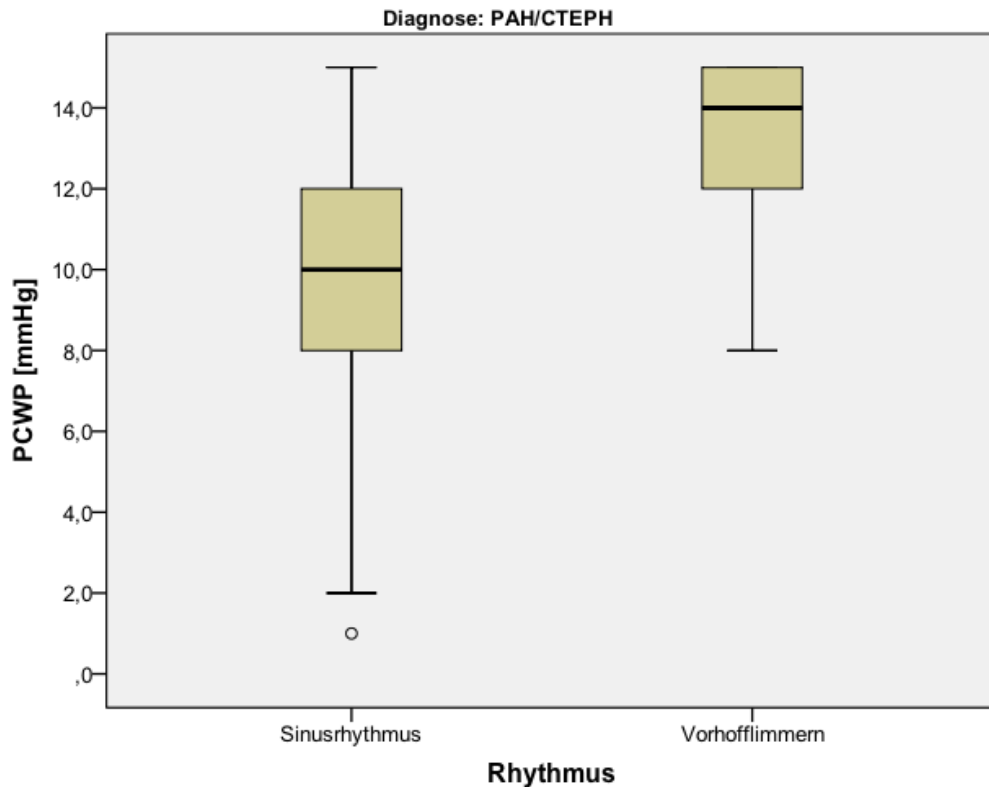


Diagramm 23 PCWP der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Der PCWP war unter VHF signifikant größer als unter SR ($p < 0,001$).

4.4.2.2 Dichotome Analyse der Gruppe PAH/CTEPH

In der Gruppe PAH/CTEPH wiesen die Patienten mit normal großem linken oder normal großem rechten Vorhof zu fast 90 % SR auf. Bei den Patienten mit linksatrialen oder rechtsatrialen Diametern über der Norm lag der Anteil an VHF im Vergleich dazu deutlich höher (Tabellen 34 - 35). In der Gruppe der Patienten mit einem vergrößerten linken Vorhof kam VHF sogar häufiger vor als SR (Tabelle 34). Auch in dieser Patienten-Gruppe war die Höhe des RA/LA-Quotienten nicht von der Verteilung der Herzrhythmen abhängig. Wie Tabelle 36 zeigt, unterschieden sich die Prozentsätze kaum ($p = 0,807$).

Tabelle 34 Vergleich des linken Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PAH/CTEPH

PAH/CTEPH	SR	VHF	N-Gesamt (%)	p-Wert
	N (%)	N (%)		
LA ≤ 20 cm ²	46 (88,5)	6 (11,5)	52 (100)	< 0,001
LA > 20 cm ²	14 (45,2)	17 (54,8)	31 (100)	

Tabelle 35 Vergleich des rechten Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PAH/CTEPH

PAH/CTEPH	SR	VHF		
	N (%)	N (%)	N-Gesamt (%)	p-Wert
RA ≤ 18 cm ²	39 (88,6)	5 (11,4)	44 (100)	< 0,001
RA > 18 cm ²	25 (52,1)	23 (47,9)	48 (100)	

Tabelle 36 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PAH/CTEPH

PAH/CTEPH	SR	VHF		
	N (%)	N (%)	N-Gesamt (%)	p-Wert
RA/LA ≤ 1,0	29 (74,4)	10 (25,6)	39 (100)	0,807
RA/LA > 1,0	31 (70,5)	13 (29,5)	44 (100)	

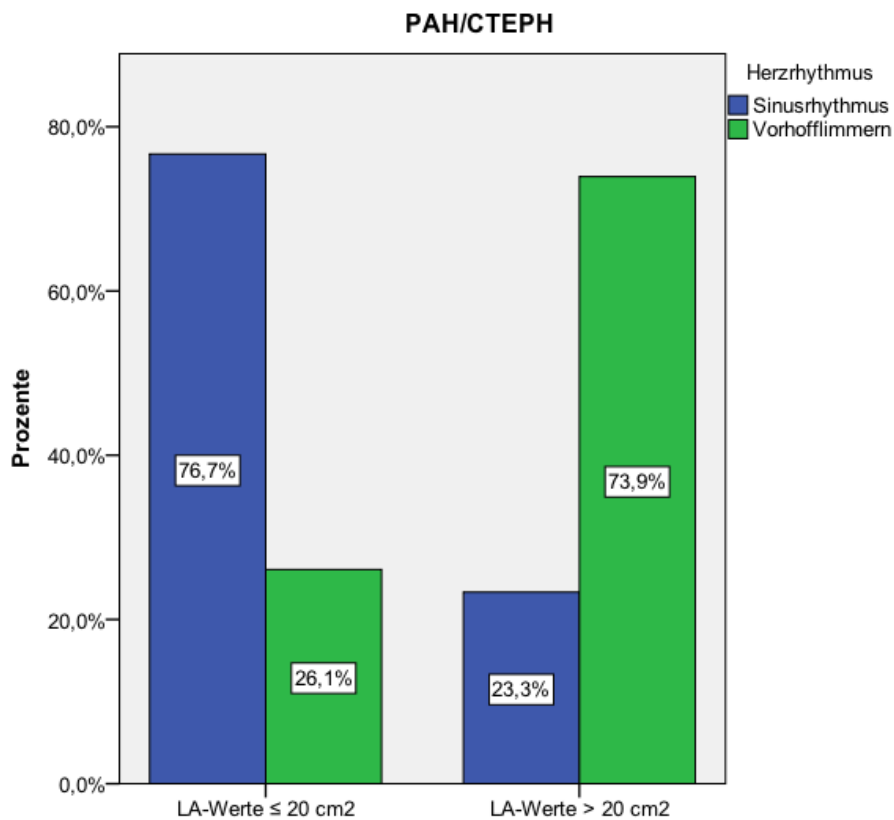


Diagramm 24 Verteilung der LA-Werte der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Patienten mit VHF hatten signifikant häufiger einen LA > Norm als Patienten mit SR (p < 0,001).

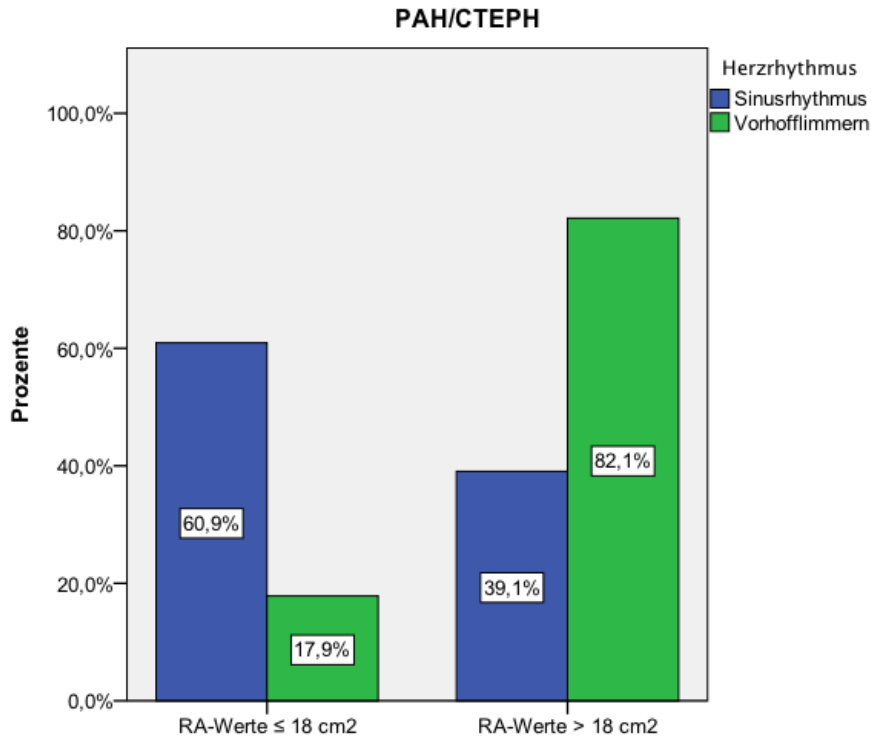


Diagramm 25 Verteilung der RA-Werte der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 Patienten mit VHF hatten signifikant häufiger einen RA > Norm als Patienten mit SR ($p < 0,001$).

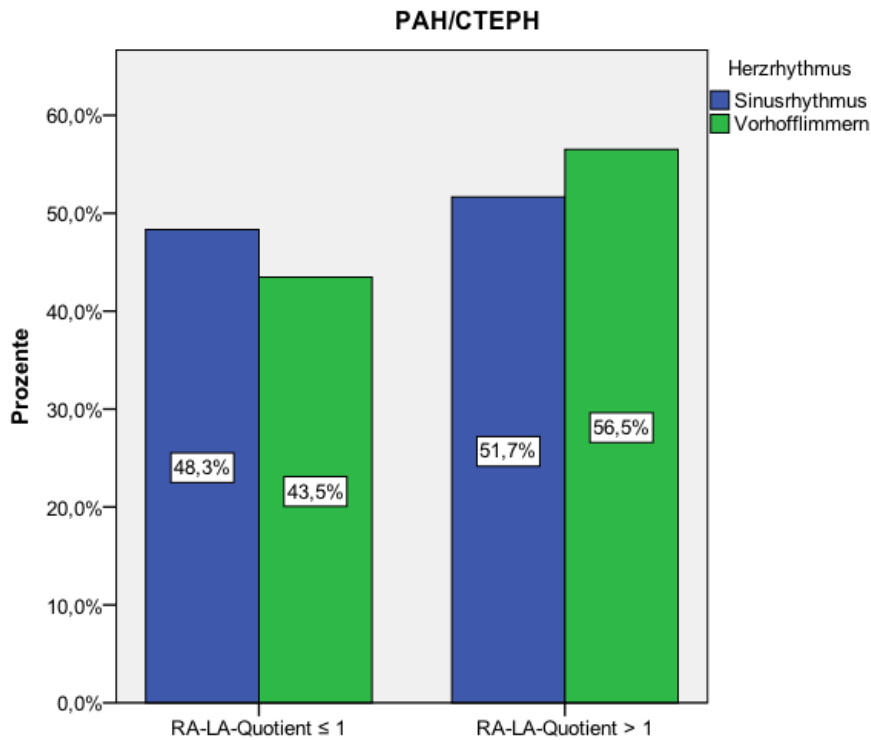


Diagramm 26 Verteilung des RA/LA-Quotienten der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus
 In Bezug auf den RA/LA-Quotienten zeigten Patienten mit VHF und SR keinen sign. Unterschied ($p = 0,807$).

4.4.3 Analyse der einzelnen Diagnosegruppen

Tabelle 37 gibt einen Überblick über den Zusammenhang von Vorhofgröße, RA/LA-Quotient sowie PCWP-Wert und Herzrhythmus in den einzelnen Diagnosegruppen.

Tabelle 37 Vorhofgrößen, RA/LA-Quotient und PCWP der Gruppen PAH – CTEPH in Anhängigkeit vom Herzrhythmus
(jeweils Median)

Variable	PAH		PH 2		PH 3		CTEPH	
	SR	VHF	SR	VHF	SR	VHF	SR	VHF
LA-Größe [cm ²]	17,2	24,2	26,3	27,2	16,9	27,1	14,9	25,9
RA-Größe [cm ²]	17,3	26,2	20,4	24,2	20,4	38,9	18,5	36,1
RA/LA-Quotient	0,95	1,05	0,77	0,89	1,15	1,29	1,38	1,10
PCWP [mmHg]	10,0	14,0	20,5	20,0	9,5	13,0	11,0	15,0

Die Tabelle zeigt, dass der linke Vorhof bei Patienten mit PH bei Linksherzerkrankungen sowohl unter SR, als auch unter VHF deutlich vergrößert war. Bei allen Formen der präkapillären PH fand sich hingegen auch in den einzelnen Untergruppen eine Vergrößerung des linken Atriums im Mittel nur bei gleichzeitigem Vorliegen von VHF. Darüberhinaus lag in allen Diagnosegruppen bei VHF eine Vergrößerung des rechtsatrialen Diameters vor.

Der RA/LA-Quotient war bei den präkapillären PH-Formen sowohl bei SR, als auch bei VHF größer als bei PH 2.

4.4.4 Zusammenfassung

Die Vorhofgrößen der Patienten mit Lungenhochdruck waren mit dem Herzrhythmus assoziiert. Patienten mit PH und VHF wiesen signifikant größere Herzvorhöfe auf als Patienten mit PH und SR. Rechter und linker Vorhof waren gleichermaßen betroffen, der RA/LA-Quotient änderte sich dadurch nicht signifikant und war vom Herzrhythmus unabhängig.

Bei Patienten mit PAH/CTEPH zeigte sich eine Vergrößerung des linken und rechten Atriums im Mittel nur bei gleichzeitigem Vorliegen von VHF, unter SR wurden beide Vorhöfe normwertig gemessen.

In der Gruppe der PH bei Linksherzerkrankungen fand sich hingegen sowohl unter SR, als auch unter VHF ein deutlich vergrößerter linker Vorhof.

Der PCWP-Wert war in der PH-Gruppe, aber auch bei Patienten mit PAH/CTEPH unter VHF signifikant höher als unter SR.

4.5 Korrelationen von Vorhofgröße und Hämodynamik

4.5.1 Gruppe PH

4.5.1.1 Metrische Variablen

Die Größe des linken Vorhofs korrelierte signifikant negativ mit PVR, sowie signifikant positiv mit dem PCWP. Eine Vergrößerung des rechten Atriums war signifikant positiv mit einer Erhöhung des mPAP und des PVR verknüpft.

Bemerkenswert ist, dass der RA/LA-Quotient noch deutlicher positiv mit mPAP und PVR korrelierte als der rechte Vorhof allein. Dies ist in Tabelle 38 dargestellt.

Mit der hämodynamischen Situation war also besonders die Größe des rechten Vorhofs assoziiert. Durch die Bildung des RA/LA-Quotienten wurde die Korrelation noch deutlicher.

Tabelle 38 Korrelationen von Vorhofgrößen und RA/LA-Quotient mit der Hämodynamik der Gruppe PH

PH	mPAP			PVR			PCWP		
	N	R	p-Wert	N	R	p-Wert	N	R	p-Wert
LA-Größe	137	-0,092	0,283	135	-0,340	< 0,001	137	0,351	< 0,001
RA-Größe	150	0,347	< 0,001	148	0,245	0,003	150	0,179	0,029
RA/LA-Quotient	137	0,352	< 0,001	135	0,469	< 0,001	137	-0,153	0,075

4.5.1.2 Dichotome Variablen

In der Gesamtgruppe der Patienten mit Lungenhochdruck fand sich bei Individuen mit einem vergrößerten linken Vorhof ein signifikant niedrigerer PVR (Tabelle 39)

Bei Patienten mit einem rechten Atrium über der Norm zeigten hingegen höhere Werte für mPAP und PVR als bei solchen mit einem RA unter der Norm. Beim mPAP war der Unterschied signifikant (Tabelle 40). Bei PH-Patienten mit einem RA/LA-Quotienten über 1 waren sowohl mPAP, als auch PVR signifikant höher (Tabelle 41). Ein größerer rechter Vorhof und besonders ein erhöhter RA/LA-Quotient gingen also mit einer schlechteren hämodynamischen Situation einher.

Tabelle 39 Hämodynamik abhängig von der LA-Größe (dichotom) in der Gruppe PH

PH	LA ≤ 20 cm ²		LA > 20 cm ²		p-Wert
	N	MW ±SD	N	MW ±SD	
mPAP [mmHg]	77	39,5 (±10,5)	58	39,7 (±12,1)	0,944
PVR [dyn/s/cm ⁻⁵]	78	542,6 (±258,5)	59	407,7 (±224,5)	0,001
PCWP [mmHg]	78	10,5 (±4,1)	59	13,7 (±5,5)	< 0,001

Tabelle 40 Hämodynamik abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PH

PH	RA ≤ 18 cm ²		RA > 18 cm ²		p-Wert
	N	MW ±SD	N	MW ±SD	
mPAP [mmHg]	67	35,9 (±9,7)	83	42,9 (±11,2)	< 0,001
PVR [dyn/s/cm ⁻⁵]	67	449,5 (±225,4)	83	455,0 (±336,5)	0,088
PCWP [mmHg]	67	10,2 (±4,4)	83	12,9 (±5,0)	< 0,001

Tabelle 41 Hämodynamik abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PH

PH	RA/LA ≤ 1		RA/LA > 1		p-Wert
	N	MW ±SD	N	MW ±SD	
mPAP [mmHg]	59	36,1 (±10,1)	76	42,4 (±11,2)	0,001
PVR [dyn/s/cm ⁻⁵]	60	381,0 (±183,7)	77	565,1 (±270,1)	< 0,001
PCWP [mmHg]	60	12,8 (±6,0)	77	11,1 (±3,9)	0,053

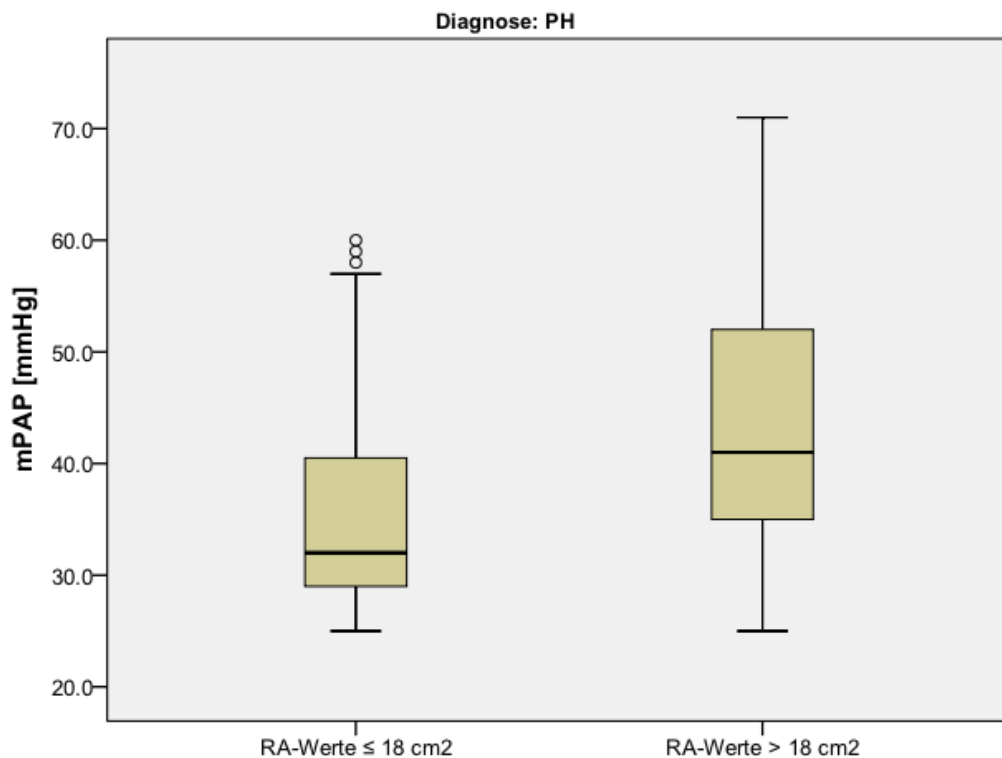


Diagramm 27 Höhe des mPAP abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PH
 Der mPAP war signifikant höher bei RA-Werten über der Norm ($p < 0,001$).

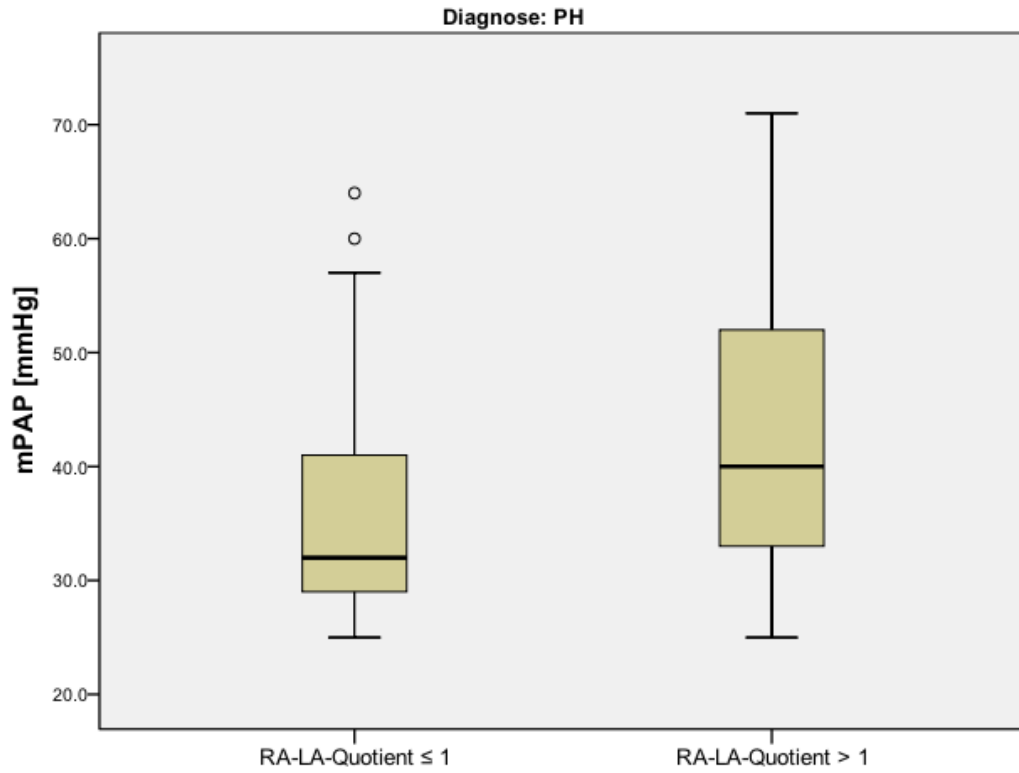


Diagramm 28 Höhe des mPAP abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PH
 Der mPAP war signifikant höher bei RA/LA-Werten > 1 ($p = 0,001$).

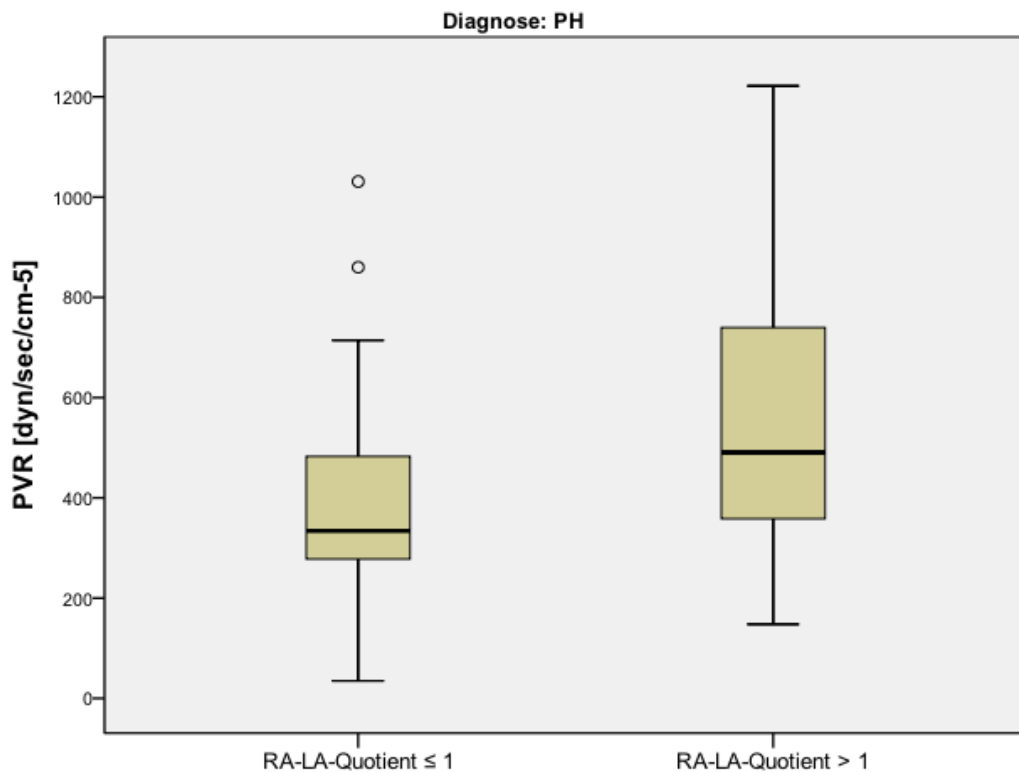


Diagramm 29 Höhe des PVR abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PH
 Der PVR war signifikant höher bei RA/LA-Werten > 1 ($p < 0,001$).

4.5.2 Gruppe PAH/CTEPH

4.5.2.1 Metrische Variablen

Bei der metrischen Analyse ergaben sich bei den Patienten mit PAH/CTEPH noch eindeutiger Korrelationen bezüglich des rechten Vorhofs und des RA/LA-Quotienten als in der PH-Gruppe (Tabelle 42). Auch hier korrelierte der RA/LA-Quotient noch positiver mit PVR als der rechte Vorhof allein. Ein größerer rechter Vorhof und ein höherer RA/LA-Quotient waren somit mit einer schlechteren hämodynamischen Situation verknüpft.

Ebenso war der PCWP-Wert signifikant positiv mit den Vorhofgrößen korreliert. Das heißt, dass eine signifikante Verbindung zwischen der Größe der Vorhöfe und dem PCWP bestand. Der RA/LA-Quotient zeigte hingegen keine Assoziation mit dem pulmonal-arteriellen Verschlussdruck.

Tabelle 42 Korrelationen von Vorhofgrößen und RA/LA-Quotient mit der Hämodynamik der Gruppe PAH/CTEPH

PAH/CTEPH	mPAP			PVR			PCWP		
	N	R	p-Wert	N	R	p-Wert	N	R	p-Wert
LA-Größe	87	-0,037	0,733	87	-0,157	0,147	87	0,265	0,013
RA-Größe	96	0,500	< 0,001	96	0,477	< 0,001	96	0,240	0,018
RA/LA-Quotient	87	0,474	< 0,001	87	0,541	< 0,001	87	-0,017	0,874

4.5.2.2 Dichotome Variablen

Auch in der Gruppe der Patienten mit PAH/CTEPH hatten Individuen mit einem rechten Vorhof über der Norm signifikant schlechtere hämodynamische Marker (Tabelle 44). Dies traf ebenfalls auf Patienten mit einem RA/LA-Quotienten über 1 zu (Tabelle 45).

Der PCWP-Wert war wiederum signifikant höher bei Patienten mit linken und rechten Vorhöfen über der Norm, jedoch unabhängig von der Höhe des RA/LA-Quotienten (Tabellen 43 - 45).

Tabelle 43 Hämodynamik abhängig von der LA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH

PAH/CTEPH	LA ≤ 20 cm ²		LA > 20 cm ²		p-Wert
	N	MW ±SD	N	MW ±SD	
mPAP [mmHg]	54	39,4 (±11,0)	33	39,1 (±10,1)	0,891
PVR [dyn/s/cm ⁻⁵]	54	549,3 (±257,3)	33	449,5 (±216,9)	0,092
PCWP [mmHg]	54	10,1 (±3,7)	33	11,8 (±3,2)	0,030

Tabelle 44 Hämodynamik abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH

PAH/CTEPH	RA ≤ 18 cm ²		RA > 18 cm ²		p-Wert
	N	MW ±SD	N	MW ±SD	
mPAP [mmHg]	45	34,2 (±8,7)	51	44,0 (±9,9)	< 0,001
PVR [dyn/s/cm-5]	45	427,5 (±195,1)	51	598,1 (±263,4)	< 0,001
PCWP [mmHg]	45	9,6 (±3,5)	51	11,9 (±3,3)	0,002

Tabelle 45 Hämodynamik abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH

PAH/CTEPH	RA/LA ≤ 1		RA/LA > 1		p-Wert
	N	MW ±SD	N	MW ±SD	
mPAP [mmHg]	39	35,1 (±9,0)	48	42,7 (±10,6)	0,001
PVR [dyn/s/cm-5]	39	407,9 (±194,9)	48	595,5 (±253,4)	< 0,001
PCWP [mmHg]	39	10,7 (±3,4)	48	10,8 (±3,8)	0,830

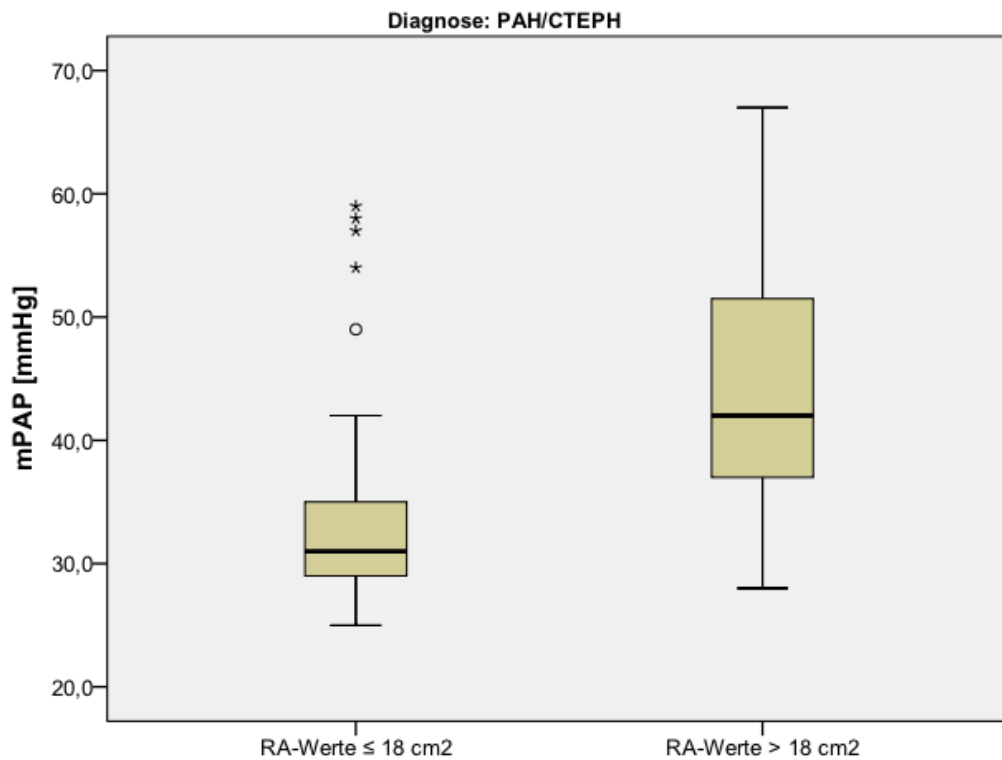


Diagramm 30 Höhe des mPAP abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH
 Der mPAP war signifikant höher bei RA-Werten über der Norm ($p < 0,001$).

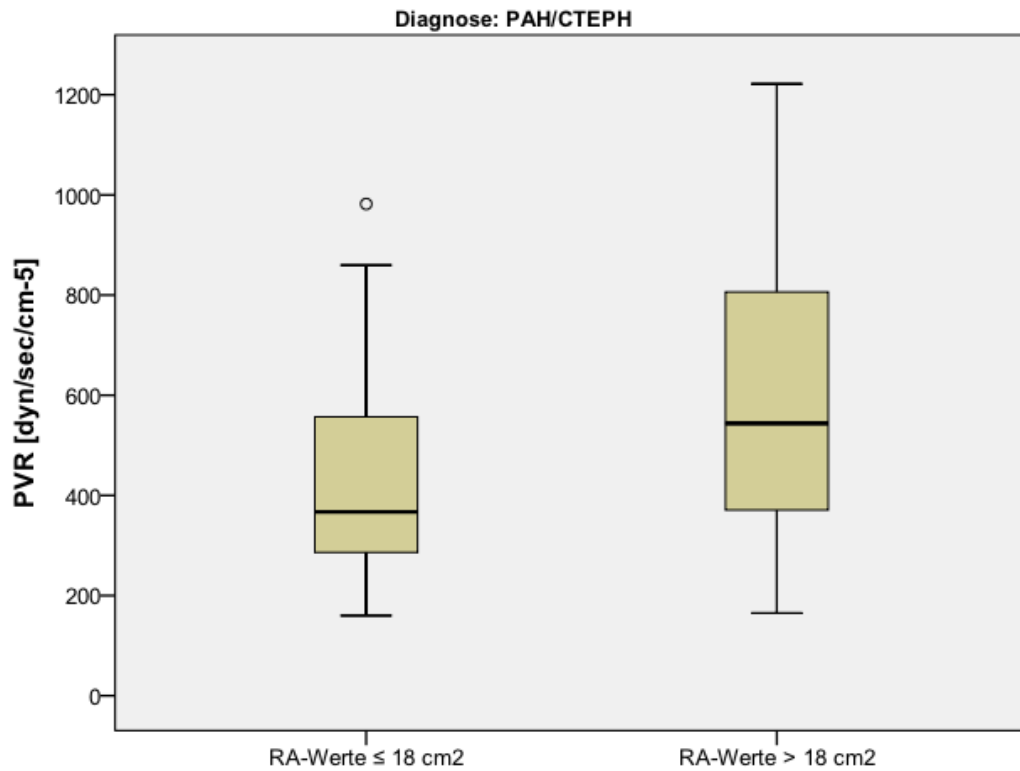


Diagramm 31 Höhe des PVR abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH
 Der PVR war signifikant höher bei RA-Werten über der Norm ($p < 0,001$).

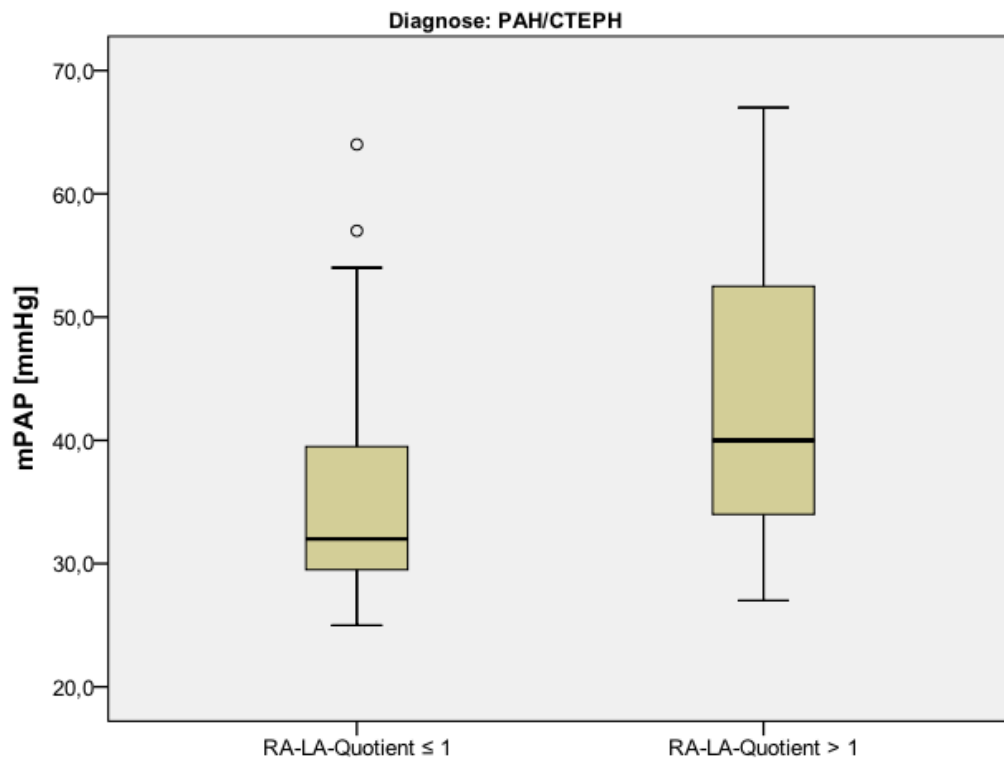


Diagramm 32 Höhe des mPAP abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH
 Der mPAP war signifikant höher bei RA/LA-Werten > 1 ($p = 0,001$).

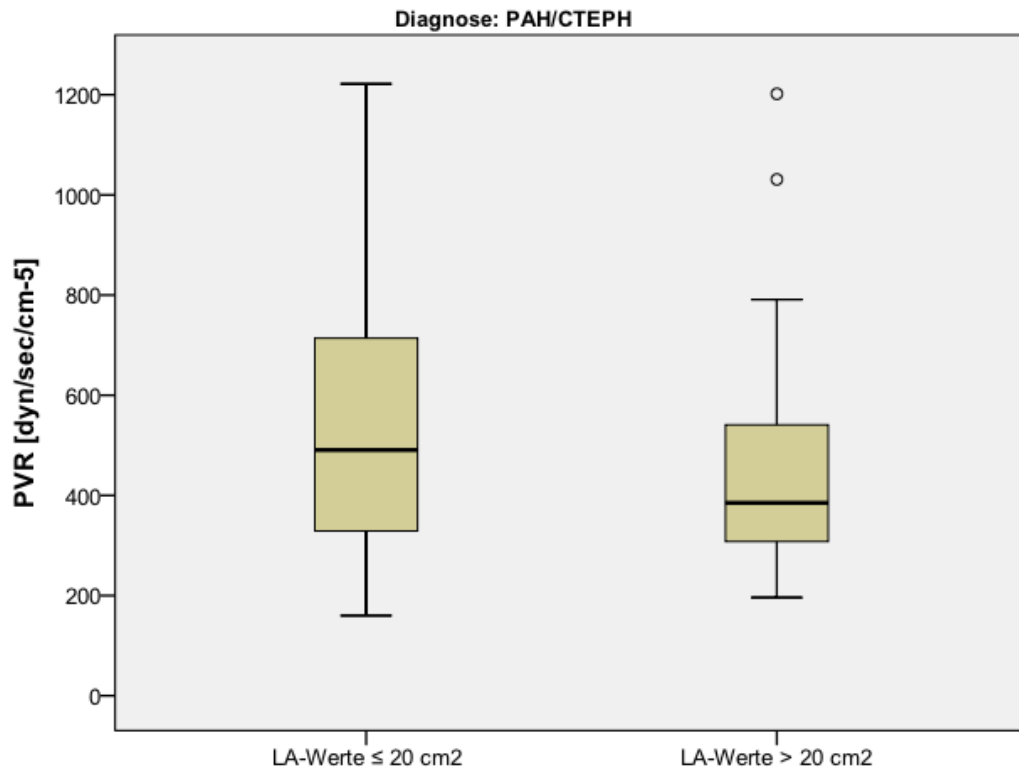


Diagramm 33 Höhe des PVR abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH
 Der PVR war signifikant höher bei RA/LA-Werten > 1 ($p < 0,001$).

4.5.3 Zusammenfassung

In der Gruppe aller Patienten mit PH korrelierten die hämodynamischen Parameter erwartungsgemäß mit der Größe des rechten Vorhofs. Der RA/LA-Quotient korrelierte hier allerdings noch ausgeprägter als die rechtsatriale Größe alleine.

In der Gruppe PAH/CTEPH zeigten sich die Größe des rechten Vorhofs und der RA/LA-Quotient gleichermaßen mit der Hämodynamik assoziiert.

Der PCWP-Wert war bei Patienten mit PAH/CTEPH signifikant mit der Größe der Vorhöfe assoziiert, von der Höhe des RA/LA-Quotienten jedoch unabhängig.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Diskussion der Vorhofgrößen

Beinahe die Hälfte aller Patienten mit PAH (44,6 %) weisen einen linken Vorhof über der Norm auf (Median 19,1 cm² [14,8 – 24,5]). In der Gruppe PAH/CTEPH beträgt dieser Anteil immerhin noch fast 40 % (37,9 %, Median 21,2 cm² [15,5 – 28,7]).

Auch bei Patienten mit präkapillärer PH kommen also nicht nur vergrößerte rechte, sondern auch vergrößerte linke Vorhöfe vor. Dies widerspricht der bisher gültigen Meinung, dass PAH-Patienten vor allem einen großen rechten Vorhof aufweisen. In einer Analyse aus dem Jahr 2011 von Thenappan et al. zeigten PAH-Patienten nur in 18 % der Fälle eine Vergrößerung des linken Vorhofs, in 89% hingegen eine Vergrößerung des rechten Vorhofs. Einen vergrößerten linken Vorhof konnten die Autoren vor allem bei PH 2 Patienten feststellen [66].

Die vorliegende Analyse zeigt jedoch, dass ein vergrößerter linker Vorhof bei Patienten mit präkapillärer PH keine Seltenheit ist und somit eine linksatriale Dilatation nicht automatisch zu der Annahme führen sollte, dass eine PH bei Linksherzerkrankungen vorliegt und die Diagnostik abgebrochen wird. Vielmehr sollte die Echokardiographie dazu genutzt werden, diejenigen Patienten zu identifizieren, die weiteren diagnostischen Maßnahmen zugeführt werden müssen und für die, besonders im Falle von PAH und CTEPH, auch spezifische Therapiemöglichkeiten zu Verfügung stehen.

Ein Hilfsmittel, um die initiale echokardiographische Diagnostik zu erleichtern, könnte der RA/LA-Quotient sein.

Aus den Messungen ergab sich in der PH-Gruppe ein beinahe ausgeglichener RA/LA-Quotient von 1,06 im Median [0,85 – 1,40]. Das heißt, bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie scheinen die beiden Vorhöfe ausgeglichen groß zu sein. Dies steht im signifikanten Gegensatz zur Kontrollgruppe (0,81 [0,69 - 0,97]; $p < 0,001$), bei welcher der linke den rechten Vorhof in Größe übertraf, was physiologisch auf Grund der unterschiedlichen Druckverhältnisse von Lungen- zu Körperkreislauf zu erwarten war.

Ein ausgeglichener RA/LA-Quotient kann also auf eine PH hindeuten und als

Entscheidungshilfe in der echokardiographischen Diagnostik herangezogen werden. In unserer Analyse stellte sich zudem heraus, dass auch die PH-Untergruppen unterschiedlich große Vorhöfe und damit RA/LA-Quotienten aufweisen.

Beim linken Atrium waren, wie bereits oben erwähnt, immerhin 38 % der Patienten mit PAH und CTEPH über der Norm (Median 18,0 cm² [14,2 – 23,3]). Bei 53 % dieser Patienten lag das rechte Atrium über der Norm und wurde mit 21,2 cm² [15,5 – 28,7] deutlich vergrößert gemessen. Bei dieser Gruppe zeigte sich also eine biatriale Dilatation, der RA/LA-Quotient ergab sich dadurch ebenfalls ausgeglichen mit 1,06 [0,84 – 1,43]. Er war damit, genauso wie in der Gruppe aller Patienten mit PH, signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Ähnliche sehen die Ergebnisse bei der Analyse der PAH-Patienten alleine aus, der RA/LA-Quotient (1,00) unterscheidet sich hier ebenfalls signifikant von dem der Kontrollgruppe ($p = 0,016$)

Die Mehrheit der PH 2-Patienten der oben genannten amerikanischen Studie von Thenappan et al. (ausschließlich PH-HFpEF) wiesen ebenfalls sowohl eine LA- als auch eine RA-Vergrößerung auf (64 % und 68 %) [66]. Dies wiederum deckt sich mit unseren Ergebnissen. Die Gruppe PH 2 wies in jeweils über 70 % der Fälle einen vergrößerten rechten und linken Vorhof auf, der metrische Wert lag jeweils deutlich über der Norm (RA 22,4 cm² [18,4 – 26,5]; LA 27,0 cm² [20,6 – 31,3]). Das rechte Atrium war vergrößert, das linke Atrium fiel bei unserer Analyse jedoch noch größer aus als das rechte. Es ergab sich ein RA/LA-Quotient von 0,85 [0,69 - 0,97] und somit ein beinahe identischer Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p > 0,99$).

Diese Zahlen zeigen, dass in unserer Kohorte der PH 2-Patienten, eine RA- und LA-Vergrößerung ähnlich häufig vorkommt, die Größe des linken Vorhofs die des rechten jedoch übertrifft.

Dadurch ergibt sich bei Betrachtung des RA/LA-Quotienten ein Unterschied der PH 2-Gruppe zur PAH-Gruppe, der differentialdiagnostisch bedacht werden sollte. Bei unserer statistischen Analyse fiel der Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf den RA/LA-Quotienten jedoch sowohl bei der dichotomen ($p = 0,077$), als auch bei der metrischen Analyse ($p = 0,068$) knapp nicht signifikant aus. In der Analyse der Teststärke dieses Vergleichs konnte gezeigt werden, dass dieses Ergebnis auf zu geringe Fallzahlen zurückzuführen ist.

In diesem Zusammenhang wurde die Gruppe PH 2 auch mit der gepoolten Gruppe der vaskulopathischen PH-Formen PAH und CTEPH verglichen.

Eine linksatriale Vergrößerung, die bei Patienten mit einer zu Grunde liegenden Linksherzerkrankung auf Grund der Pathophysiologie mit Entstehung der pulmonalen Hypertonie durch rückwärtige Drucktransmission erwartet und als typisch angesehen wird, kommt in der Gruppe PH 2 häufiger vor als bei Patienten mit einer als vaskulopathisch einzustufenden PH, also häufiger als bei PAH oder CTEPH.

Eine Vergrößerung des linken Vorhofs ist jedoch auch bei Patienten mit einer vaskulopathischen PH mit 38 % in der Gruppe PAH/CTEPH keine Seltenheit und kann somit nicht als alleiniges Unterscheidungsmerkmal zwischen einer PH bei Linksherzerkrankungen und einer vaskulopathischen PH fungieren.

Auch eine Vergrößerung des rechten Vorhofs, die isoliert vorkommend als Zeichen der Rechtsherzbelastung interpretiert wird, findet sich nicht nur bei präkapillärer PH, sondern, wahrscheinlich durch weitere rückwärtige Drucktransmission, auch bei Patienten mit PH in Folge von Linksherzerkrankungen. Daher kann auch eine rechtsatriale Vergrößerung allein nicht wegweisend für das Vorliegen einer PAH oder CTEPH sein, insbesondere dann nicht, wenn gleichzeitig eine linksatriale Vergrößerung zu finden ist.

Der Quotient aus den rechts- und linksatrialen Flächenmaßen (RA/LA-Quotient) ist bei vaskulopathischer PH signifikant höher als bei PH bei Linksherzerkrankungen ($p = 0,027$). Auch ein RA/LA-Quotient > 1 findet sich signifikant häufiger bei Patienten mit PAH oder CTEPH als bei Patienten mit PH 2 ($p = 0,023$).

Während der Diagnostik kann somit bei Unsicherheiten in der Zuordnung, die durch den Nachweis einer linksatrialen Vergrößerung entstehen, ein RA/LA-Quotient > 1 auf das Vorliegen einer vaskulopathischen PH hinweisen und sollte den Diagnostiker bestärken, nicht auf Grund der linksatrialen Dilatation vorzeitig eine PH bei Linksherzerkrankungen anzunehmen, sondern die Diagnostik konsequent weiterzuführen.

Dies ist von besonderer Bedeutung angesichts des aktuell zunehmend höheren Lebensalters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer PAH oder CTEPH und der damit einhergehenden Häufung von Komorbiditäten wie VHF, arterielle Hypertonie und KHK, welche nicht automatisch an die Diagnose PH bei Linksherzerkrankungen denken lassen dürfen.

Die vorliegende Analyse zeigt also, dass echokardiographische Kriterien Hinweise zur Unterscheidung einer präkapillären von einer postkapillären PH geben können.

Die Betrachtung des RA/LA-Quotienten kann helfen, bei einer detektierbaren linksatrialen Vergrößerung nicht vorschnell die Zuordnung zu einer PH bei Linksherzerkrankungen vorzunehmen und einen vorzeitigen Abbruch der Diagnostik zu vermeiden. Somit stellt der RA/LA-Quotient ein potentiell nützliches Instrument zur Reduktion einer Unterdetektion der PAH dar, könnte eine Hilfestellung bei der schwierigen Differentialdiagnostik zwischen vaskulopathischer PH und PH bei Linksherzerkrankungen bedeuten und die Entscheidung erleichtern, welche Patienten einer invasiven Diagnostik zugeführt werden müssen. Dies ist nicht zuletzt von großer therapeutischer Bedeutung.

Weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten müssen diese Erkenntnisse nun bestätigen.

Darüberhinaus könnte im Sinne einer Langzeitbeobachtung von Interesse sein, ob sich die Vorhofgrößen und der RA/LA-Quotient, insbesondere der PAH-Gruppe, unter (der spezifischen) Therapie verändern und sich den Werten der Kontrollgruppe und somit dem physiologischen Zustand annähern.

5.1.2 Diskussion des Herzrhythmus

Bei Patienten mit PH trat signifikant häufiger VHF auf als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Ebenso war dies beim Vergleich der Patienten mit PAH/CTEPH mit der Kontrollgruppe der Fall. Am häufigsten, aber keineswegs ausschließlich trat VHF in der Gruppe PH 2 auf.

Der Anteil an VHF lag in der PH-Gruppe bei 26,4 %. Diese Zahl bestätigten die Ergebnisse von Rottländer et al. aus dem Jahr 2012, die einen VHF-Anteil von 31,1 % bei PH-Patienten verzeichneten. In der Gruppe PH 2 war in deren Analyse der Anteil am höchsten (57,7 %) [67]. Dies entsprach ebenfalls unseren Beobachtungen (64,3 %).

Der Anteil von 1,5 % VHF in der Kontrollgruppe entsprach der für die Allgemeinbevölkerung angenommenen Prävalenz von 1 – 2 % [68].

Unsere Ergebnisse bestätigen also, dass pulmonale Hypertonie mit einer signifikant erhöhten Prävalenz von VHF vergesellschaftet ist. Im Rahmen des Diagnosealgorithmus sollte daher immer an ein gleichzeitig bestehendes Vorhofflimmern gedacht werden. Insbesondere ist zu beachten, dass diese Rhythmusstörungen nicht nur bei PH 2, sondern auch bei Patienten mit präkapillärer

PH mit einer signifikant erhöhten Prävalenz auftreten und diese Begleiterkrankung somit nicht zu einer voreiligen Klassifizierung der PH in eine PH bei Linksherzerkrankungen und einem Abbruch der Diagnostik führen sollte.

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns mit nur einem einzelnen Messzeitpunkt können unsere Daten allerdings keine Aussagen zur Ätiologie und zu den langfristigen klinischen Auswirkungen von Rhythmusstörungen bei Patienten mit PH liefern. Es bleibt daher unklar, ob diese Folge oder Ursache eines vergrößerten rechten Ventrikels bzw. Vorhofs und damit einer Funktionsstörung des rechten Herzens sind. Zur Untersuchung dieser Punkte sind weitere Studien erforderlich.

5.1.3 Diskussion des Zusammenhangs von Herzrhythmus und Vorhofgröße

Vorhofflimmern, eine der wichtigsten Ursachen einer atrialen Dilatation, hat einen Einfluss auf die Vorhofgrößen und den pulmonal-arteriellen Verschlussdruck.

In der PH-Gruppe wurden sowohl der linke, als auch der rechte Vorhof unter VHF signifikant größer gemessen als unter SR. Dies stellte sich in der dichotomen und in der metrischen Analyse dar. Der RA/LA-Quotient änderte sich dadurch jeweils nicht signifikant.

Dies bestätigte sich auch in der Analyse der vaskulopathischen PH-Formen. In der Gruppe PAH/CTEPH wurden unter VHF sowohl das linke, als auch das rechte Atrium signifikant größer gemessen. Es ergaben sich wiederum keine signifikanten Unterschiede des RA/LA-Quotienten.

Diese Ergebnisse entsprechen denen von Rottländer et al. Auch in dieser retrospektiven Analyse wurde bei PH-Patienten neben der erwarteten Vergrößerung des linksatrialen Durchmessers eine signifikante Vergrößerung der rechtsatrialen Fläche unter VHF im Vergleich zu SR gefunden. Analog zu unseren Daten bestätigte sich diese Beobachtung nach deren Unterteilung in die Subgruppen PAH, PH bei Linksherzerkrankung und PH ohne Linksherzerkrankung ebenfalls [67].

Man muss also davon ausgehen, dass VHF bei PH-Patienten mit einer Vergrößerung beider Vorhöfe einhergeht und dies unabhängig der Ätiologie der PH.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass die PAH/CTEPH-Patienten mit SR in unserer Analyse im Median beidseits normwertige Vorhofgrößen aufwiesen (Tabelle 33).

Diese Beobachtungen bestätigen erneut die Wichtigkeit einer exakten Diagnostik

unter Einbeziehung möglichst vieler Parameter, um eine korrekte Einteilung der PH zu ermöglichen. Bei Patienten mit präkapillärer PH tritt VHF mit einer signifikant erhöhten Prävalenz auf, was mit einer Vergrößerung beider Vorhöfe vergesellschaftet ist. Somit sollte die Diagnose VHF und der echokardiographische Nachweis eines vergrößerten Ventrikels nicht automatisch zu der Annahme einer PH bei Linksherzerkrankungen und einem Abbruch der Diagnostik führen, sondern stets auch an die Möglichkeit einer präkapillären PH gedacht werden.

Als zusätzlicher echokardiographischer Parameter zur Klärung dieser für das weitere diagnostische und vor allem auch therapeutische Vorgehen wichtigen Frage, könnte der RA/LA-Quotient dienen.

Bei Betrachtung des RA/LA-Quotienten zeigte sich nämlich, dass dieser nicht vom Herzrhythmus abhängig ist. Unter VHF waren wie oben beschrieben jeweils beide Vorhöfe größer als unter SR. Somit war weder in der PH-Gruppe, noch in einer der Untergruppen ein signifikanter Unterschied des RA/LA-Quotienten zwischen SR und VHF zu verzeichnen. Der RA/LA-Quotient war bei den präkapillären PH-Formen sowohl bei SR, als auch bei VHF größer als bei PH 2.

Daraus kann man folgern, dass der Quotient, indem er die beiden Vorhöfe in Verbindung zueinander setzt, im Gegensatz zu den Einzelparametern unabhängig vom Herzrhythmus betrachtet werden kann. Er scheint somit auch bei PH-Patienten mit VHF seine Gültigkeit zu behalten und als Diagnosewerkzeug eine sinnvolle Ergänzung zu bleiben.

Um die Analyse des RA/LA-Quotienten in dieser Hinsicht zu vervollständigen, wäre eine Gegenüberstellung mit einem Kontrollkollektiv unter Berücksichtigung des Herzrhythmus wünschenswert. Leider war eine solche Analyse im Rahmen der vorliegenden Studie auf Grund zu geringer Fallzahlen von VHF in der Kontrollgruppe nicht möglich. Weitere Studien sind somit notwendig, um diesen Aspekt abschließend klären zu können.

5.1.4 Diskussion des Zusammenhangs von Vorhofgröße und Hämodynamik

In der Gruppe der PH-Patienten war der mPAP signifikant höher bei Patienten mit einem rechten Atrium über der Norm im Vergleich zu denen mit einem rechten Atrium unter der Norm (RA \leq Norm vs. RA $>$ Norm: 35,9 mmHg vs. 42,9 mmHg; $p < 0,001$). Der PVR war im Gruppenvergleich nahezu identisch (449,5 dyn/s/cm⁻⁵ vs

455,0 dyn/s/cm⁻⁵; p = 0,088). In der metrischen Analyse war die Größe des rechten Vorhofs ebenso mit der Höhe dieser beiden hämodynamischen Marker vergesellschaftet.

mPAP und PVR dienen als Diagnosekriterium im RHK und zur Abschätzung des Schweregrades der PH [35]. Ein vergrößerter rechter Vorhof wird als echokardiographischer Hinweis auf eine PH und als Prognoseparameter gewertet [20, 69]. Unsere Ergebnisse decken sich somit mit der aktuellen Datenlage.

Für eine Vergrößerung des linken Vorhofs ergaben sich keine derartigen Korrelationen. Im Gegenteil zeigte sich bei den Patienten mit einem linken Atrium über der Norm sogar ein signifikant geringerer PVR (LA ≤ Norm vs. LA > Norm: 542,6 dyn/s/cm⁻⁵ vs. 407,7 dyn/s/cm⁻⁵; p < 0,001). Eine LA-Vergrößerung allein kann bekanntermaßen bei PH-Patienten keine Rolle in Bezug auf die Diagnosestellung und den Schweregrad der Erkrankung spielen.

Bemerkenswert ist jedoch, dass PH-Patienten mit einem RA/LA-Quotienten über 1 sowohl einen signifikant höheren mPAP (RA/LA ≤ 1 vs. RA/LA > 1: 36,1 mmHg vs. 42,4 mmHg; p = 0,001), als auch signifikant höheren PVR aufwiesen (381,0 dyn/s/cm⁻⁵ vs. 565,1 dyn/s/cm⁻⁵; p < 0,001) als solche mit einem Quotienten unter 1. Auch in der metrischen Analyse zeigte sich der RA/LA-Quotient noch stärker mit den hämodynamischen Markern verknüpft als der rechte Vorhof allein. Je größer der RA im Vergleich zum LA, desto stärker die hämodynamischen Beeinträchtigungen der PH-Patienten.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass ebenso wie die Größe des rechten Vorhofs, auch der RA/LA-Quotient eine erste Abschätzung des Schweregrades der PH mittels Echokardiographie erlaubt. Weitere Studien mit prospektivem Ansatz sollten durchgeführt werden, um diese Beobachtungen zu überprüfen.

Die Analyse der hämodynamischen Marker bestätigt aber auch, dass der RA/LA-Quotient bei der Abgrenzung der einzelnen Untergruppen eine Rolle spielen kann. In der Gruppe PAH/CTEPH waren Vorhöfe über der Norm auf beiden Seiten mit einem signifikant höheren PCWP verknüpft (LA: p = 0,030; RA: p = 0,002), der RA/LA-Quotient zeigte sich jedoch unabhängig vom PCWP und korrelierte nicht mit dessen Höhe. Dies bedeutet, dass die beiden Vorhöfe scheinbar in ihrer Größe abhängig vom PCWP und wie bereits ausgeführt auch vom Herzrhythmus sein können, der RA/LA-Quotient hiervon jedoch nicht beeinflusst wird. Er scheint somit bei der

Abgrenzung der einzelnen Untergruppen ein sinnvolles Werkzeug und der Einzelbetrachtung der beiden Vorhöfe überlegen zu sein.

5.2 Diskussion des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv bestand aus 163 Patienten in der PH-Gruppe und 67 Patienten in der Kontrollgruppe. Die PH-Patienten wurden nach ausgiebiger Diagnostik in die fünf Untergruppen eingeteilt, von denen die PAH-Patienten mit N = 77 die größte Gruppe bildeten. Die Gruppe PH 2 war mit N = 14 vergleichsweise klein. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass die PH bei Linksherzerkrankungen neben der PH bei Lungenerkrankungen als eine der beiden häufigsten PH-Formen gilt und die PAH weiterhin als sehr seltene Erkrankung betrachtet wird [3]. Auch im direkten Vergleich wird die PH 2 als die deutlich häufigere Erkrankung im Vergleich zur PAH bewertet. Als besondere Herausforderung im Zusammenhang mit diesen beiden Diagnosegruppen wird die Unterscheidung zwischen PAH und PH bei Linksherzerkrankung mit erhaltener Ejektionsfraktion (PH-HFpEF) angesehen [66].

Die Abgrenzung der beiden Formen in prä- und postkapillär erfolgt seit mehreren Dekaden unverändert mittels invasiv gemessenem PCWP-Wert (\leq / $>$ 15 mmHg). Eine Studie mit elf älteren Patienten mit HFpEF zeigte einen mittleren PCWP von 15,2 mmHg (\pm 5,1 mmHg) und somit, dass ein PCWP-Wert \leq 15 mmHg eine HFpEF nicht sicher ausschließen kann [70]. Dies könnte zu einer fehlerhaften Einteilung von Patienten mit PH-HFpEF führen. Da bei gesunden Probanden PCWP-Werte von 5 – 12 mmHg gemessen wurden, wird eine Absenkung des Grenzwertes auf 12 mmHg diskutiert [4].

Daraus könnte man folgern, dass im vorliegenden Kollektiv ein Teil der PAH-Patienten eher der Gruppe PH-HFpEF zuzuordnen seien. Aktuell gibt es für eine Absenkung des Grenzwertes auf 12 mmHg aber keine ausreichende Evidenz, so dass der Grenzwert von 15 mmHg in den europäischen Leitlinien von 2009 gültig war und auch in den aktuellen Leitlinien bestehen bleibt und als Unterscheidungskriterium empfohlen wird [8] [3].

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung in prä- und postkapilläre PH daher streng nach den gemessenen PCWP-Werten. Alle 77 PAH-Patienten wiesen einen Wert \leq 15 mmHg (Median 12,0 mmHg [8,0 – 14,0]) mit einem Maximum von 15 mmHg auf und waren somit korrekt eingeteilt. Alle Patienten der Gruppe PH 2

zeigten einen PCWP > 15 mmHg (Median 20,0 mmHg [19,8 – 23,3]) mit 16,0 mmHg als kleinsten gemessenen Wert.

Befunde, die auf eine HFpEF hinweisen könnten, wurden in dieser retrospektiven Analyse nicht erhoben.

Ein möglicher Grund für die geringe Zahl an PH 2-Patienten könnte sein, dass diese Patienten wegen der fehlenden spezifischen Therapiemöglichkeiten von ihren betreuenden Ärzten gar nicht erst an ein spezialisiertes PH-Zentrum, wie die PH-Ambulanz der Missionsärztlichen Klinik, überwiesen werden und dadurch in dieser Analyse unterrepräsentiert sind.

Insgesamt könnte die hohe Zahl an PAH-Fällen aber auch darauf hinweisen, dass die PAH, eventuell zusätzlich zu einer vorhandenen HFpEF, auch oder gerade besonders in einem älteren Kollektiv eine noch größere Rolle spielt als bisher angenommen. Hier erscheinen weitere Untersuchungen mit entsprechendem Fokus auf Patienten mit PAH und HFpEF in dieser Altersgruppe nötig, um diese Frage abschließend klären zu können.

Das mediane Alter der Studiengruppe (alle Patienten mit PH) betrug 72,0 Jahre [66 – 76], das der Kontrollgruppe 64,0 Jahre [51 – 72]. Die PH-Patienten waren somit signifikant älter als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Für die Interpretation der Ergebnisse scheint dieser Unterschied jedoch von nachrangiger Bedeutung, da der Kernpunkt der Analyse der Vergleich der Untergruppen der PH untereinander ist.

Die Gruppe der PAH/CTEPH-Patienten war im Median 74 Jahre [67,5 – 78,5] alt und somit deutlich älter als dies historisch angenommen worden war.

1987 lag das mittlere Alter von PAH-Patienten in einer landesweiten US-amerikanischen Studie noch bei 36 (± 15) Jahre [11]. In aktuellen PAH-Register-Arbeiten aus den USA und Europa hatte sich bereits ein höheres Alter der PAH-Patienten ergeben. Der Wert des amerikanischen REVEAL-Registers (Median 47 Jahre) aus dem Jahr 2010 wurde von unseren Zahlen deutlich übertroffen [24]. Das europäische COMPERA-Register mit insgesamt 587 Patienten brachte 2013 ein ähnlich hohes medianes Alter hervor (71 Jahre) [12]. Die Zahlen der Analyse bestätigen somit diesen Trend der immer älter werdenden PAH-Kollektive und zeigen, dass das Kollektiv in seiner Altersstruktur mit dem europäischen Register vergleichbar ist. Dies zeigt, dass die vorliegende Arbeit der aktuellen klinischen Wirklichkeit gerecht wird und von hoher Relevanz ist bezüglich der Herausforderung,

PH-Patienten mit einem höheren Alter und dementsprechend multiplen Begleiterkrankungen korrekt abzugrenzen und einzuordnen.

67,5 % der PH-Patienten und 74,2 % der PAH/CTEPH-Patienten dieser Analyse waren weiblich. Damit befindet sich der weibliche Anteil in seiner Höhe zwischen dem des REVEAL- (78,0 %) und dem des COMPERA-Registers (60,3 %). Das Geschlechterverhältnis unterschied sich dabei zwischen der PH- und der Kontrollgruppe nicht signifikant ($p = 0,209$).

Auch bei den restlichen anthropometrischen Daten (Größe, Gewicht, BMI) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Was die Anthropometrie betrifft, kann man also von zwei ähnlichen und somit vergleichbaren Kohorten sprechen.

Bei fast allen anderen Werten der deskriptiven Statistik, die in dieser Arbeit erhoben wurden, zeigten sich jedoch wie erwartet signifikante Unterschiede zwischen der PH- und der Kontrollgruppe. Dies betraf zum einen die in der Diagnostik relevanten Werte der Echokardiographie und der Rechtsherzkatheteruntersuchung. SPAP, mPAP und PVR waren in der PH-Gruppe jeweils signifikant höher ($p < 0,001$). Zum anderen zeigten sich auch bei den Tests der funktionellen Kapazität erwartungsgemäß signifikante Unterschiede. Die PH-Gruppe war sowohl in der Gehstrecke ($p < 0,001$), als auch bei der Spiroergometrie (VO_2 peak, VO_2 max, Leistung jeweils $p < 0,001$) signifikant eingeschränkt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies unterstreicht einmal mehr die negativen Folgen, die die pulmonale Hypertonie auf die Leistungsfähigkeit der Patienten hat und eine gezielte Diagnostik und Therapie umso wichtiger erscheinen lässt.

Zu bedenken ist, dass auch die Patienten der Kontroll-Gruppe symptomatisch waren und daher in der PH-Ambulanz der Missionsärztlichen Klinik vorgestellt wurden.

Eine PH konnte durch die invasive Diagnostik bei diesen Patienten jedoch leitliniengerecht ausgeschlossen werden. Sie können somit ohne Zweifel als Kollektiv ohne PH bezeichnet werden und als Kontrollgruppe zum Kollektiv mit PH fungieren.

5.3 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Studie konzipiert. Diese Form der klinischen Forschung weist diverse erkenntnistheoretische Nachteile auf [71].

Zum einen können retrospektive Studien keine Beweise für einen Sachverhalt liefern, sondern nur zur Aufstellung von Hypothesen dienen und diese empirisch stützen.

Kausalzusammenhänge können durch retrospektive Analysen auf Grund von möglichen Störfaktoren (Confounder) und Bias nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings können retrospektiv gesammelte Daten eine realistische und praxisnahe Einschätzung der untersuchten Punkte ermöglichen.

In dieser Arbeit wurden Vorhofgrößen von Patienten mit pulmonaler Hypertonie analysiert. Die Zahlen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Vorhöfen der Patienten mit präkapillärer PH und PH 2. Dies kann helfen, die primäre diagnostische Unterscheidung der einzelnen Untergruppen mittels Echokardiographie zu verbessern und die Patienten zu finden, die einer gezielten invasiven Diagnostik zugeführt werden müssen. Die vorliegende, retrospektive Analyse bietet somit einen ersten klinischen Eindruck und sollte als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dienen.

Ein weiterer Nachteil einer retrospektiven Studie ist die Rekrutierung der Daten aus den vorliegenden Patientenakten. Dabei muss sich die Analyse immer an den bereits dokumentierten Variablen orientieren. Eine gezielte, lückenlose Dokumentation der benötigten Variablen wie bei einer prospektiven Studie ist nicht möglich. Zudem besteht die Gefahr einer unvollständigen ursprünglichen Dokumentation. Dies spiegelt sich besonders bei dem Teil der vorliegenden Daten wider, die zur Beschreibung des Kollektivs dienen. Bei der Spiroergometrie beispielsweise weisen nur ca. 2/3 der Patienten dokumentierte Werte auf (siehe Tabellen 2 - 5).

Es trifft auch, jedoch in geringerem Maße auf die Fallzahlen der Größe des linken Vorhofs zu. Hier wurden 137 Werte der PH-Gruppe (N = 163) und 56 Werte der Kontrollgruppe (N = 67) erfasst. Nur bei diesen Patienten konnte folglich der RA/LA-Quotient gebildet werden. Allerdings bedeutet dies immerhin noch eine Rate von 84 % dokumentierter Werte dieser für die Analyse maßgeblichen Variable.

Eine geringe Fallzahl kann die Teststärke der Analyse schwächen und zu fehlender Signifikanz führen. Dies wurde beim Vergleich des RA/LA-Quotienten der Gruppen PAH und PH 2 mit der Analyse der Teststärke und der benötigten Fallzahl bewiesen. Dennoch ermöglichen die vorliegenden Fallzahlen einen suffizienten ersten Überblick über die Vorhofgrößen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Weitere Studien mit größeren Kohorten sind nun nötig, um die aufgestellten Hypothesen zu bestätigen.

5.4 Zusammenfassung der Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse zeigen, dass ein vergrößerter linker Vorhof und das Auftreten von VHF bei Patienten mit präkapillärer PH (PAH und CTEPH) keine Seltenheit sind. Daher darf die Diagnostik der PH bei diesen Patienten nicht vorzeitig unter der Annahme einer PH 2 abgebrochen werden.

Der RA/LA-Quotient könnte die Diagnostik der PH mittels Echokardiographie erleichtern und eine erste differentialdiagnostische Einschätzung bezüglich der Untergruppen ermöglichen, um die Patienten zu finden, die einer invasiven Diagnostik zugeführt werden müssen. Der Nachweis eines RA/LA-Quotienten > 1 weist auf das Vorliegen einer vaskulopathischen PH hin und sollte damit zur konsequenten Komplettierung der Diagnostik inklusive Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung Anlass geben. Weitere Analysen mit höheren Fallzahlen und prospektivem Ansatz müssen diese Ergebnisse nun bestätigen.

6. Zusammenfassung

Die Diagnostik der pulmonalen Hypertonie bei älteren Patienten über 65 Jahre stellt auf Grund zahlreicher Begleiterkrankungen eine besondere Herausforderung dar. Wegen der Möglichkeit der spezifischen Therapie für Patienten mit PAH und CTEPH ist es von besonderer Bedeutung, diese Patienten von den Fällen der PH bei Linksherzerkrankung zu differenzieren. Eine entscheidende Bedeutung kommt hierbei der Echokardiographie als primärem diagnostischen Schritt zu.

Die Daten der vorliegenden retrospektiven Analyse von Patienten der PH-Ambulanz der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg zeigen, dass vergrößerte linke Vorhöfe bei Patienten mit PAH und CTEPH keine Seltenheit sind. Ebenso bestätigen unsere Ergebnisse, dass pulmonale Hypertonie in allen Untergruppen mit einem signifikant erhöhten Auftreten von Vorhofflimmern im Vergleich zur Normalbevölkerung vergesellschaftet ist. Diese Rhythmusstörung geht unabhängig von der Ätiologie der PH mit einer Vergrößerung sowohl des rechten, als auch des linken Vorhofs einher.

Der Quotient aus rechts- und linksatrialen Flächenmaßen (RA/LA-Quotient) setzt die beiden Vorhöfe in Relation zueinander und erlaubt eine Differenzierung von Patienten mit und ohne PH. Außerdem ist der RA/LA-Quotient bei vaskulopathischer PH (PAH oder CTEPH) signifikant höher und signifikant häufiger > 1 als bei PH in Folge von Linksherzerkrankungen. Eine signifikante Unterscheidung von PAH und PH 2 gelang auf Grund mangelnder Fallzahlen knapp nicht.

Darüberhinaus zeigt sich der RA/LA-Quotient vom Herzrhythmus unabhängig und behält im Gegensatz zur Einzelbetrachtung der Vorhöfe bei der Differenzierung der Gruppen seine Gültigkeit.

Ein RA/LA-Quotient > 1 kann somit bei Unsicherheiten in der Zuordnung, die durch den Nachweis einer linksatrialen Vergrößerung entstehen, auf eine vaskulopathische PH hinweisen.

Im Rahmen einer gezielten Diagnostik von Patienten mit pulmonaler Hypertonie sollten somit ein vergrößerter linker Vorhof und Vorhofflimmern nicht vorschnell zur Diagnose einer PH in Folge von Linksherzerkrankungen und dem Verzicht auf eine weitere Abklärung mittels Rechtsherzkatheter führen. Vielmehr sollte auch in diesen Fällen an eine präkapilläre PH gedacht werden und die Diagnostik konsequent

weitergeführt werden. Der RA/LA-Quotient kann in diesem Zusammenhang ein hilfreiches diagnostisches Werkzeug darstellen.

Weitere Analysen mit höheren Fallzahlen müssen nun diese Ergebnisse und insbesondere den RA/LA-Quotienten als möglichen Parameter zur Unterscheidung zwischen PAH und PH 2 bestätigen.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-minutes walk test, Sechs-Minuten-Gehtest
Angio-CT	Angio-Computertomographie, CT-Gefäßdarstellung
BMI	Body-Mass-Index, Körpermasseindex
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor type-2
Cardio-MRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
CAV1	Caveolin-1
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index, Herzindex
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
Cpc-PH	kombinierte post- und prä-kapilläre pulmonale Hypertonie
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DLCO	Kohlemonoxid-Diffusionskapazität
DPG	diastolischer Druckgradient
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EQ CO ₂	ventilatorisches Äquivalent für Kohlenstoffdioxid
EQ O ₂	ventilatorisches Äquivalent für Sauerstoff
FEV1	Einsekundenkapazität
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
GFR	glomeruläre Filtrationsrate

GGT	Gamma-Gluatmyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hs-Troponin	hoch sensitives Troponin
HZV	Herzzeitvolumen
iPAH	idiopathische pulmonale Hypertonie
lpc-PH	isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie
KCNK3	Potassium-Channel Subfamily K-Member 3
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	linkes Atrium, linker Herzvorhof
LAE	Lungenarterienembolie
LVEI	linksventrikulärer Ejektionsindex
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Assoziation
OP	Operation
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
pCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
pO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

PAP	pulmonalarterieller Druck
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck, Wedge-Druck
PH	pulmonale Hypertonie
pH	pH-Wert (potentia hydrogenii)
PH 2	pulmonale Hypertonie infolge Herzerkrankungen
PH 3	pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen
PH 5	pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
Q1	25. Quartile
Q3	75. Quartile
RA	rechtes Atrium, rechter Herzvorhof
RA/LA-Quotient	Quotient aus der Größe des rechten und linken Herzvorhofs
RAP	rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
SMAD9	mothers against decapentaplegic homolog 9
SMC	glatte Muskelzelle
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SR	Sinusrhythmus
SvO2	zentralvenöse Sauerstoffsättigung

TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
Tei-Index	myocardial performance index des rechten Ventrikels
Tiffeneau-Index	relative Sekundenkapazität
TLC	totale Lungenkapazität
TLCO-Va	Transferkoeffizient bezogen auf das Alveolarvolumen
TPG	transpulmonaler Gradient
TRG	trikuspide Regurgationsgeschwindigkeit
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
V/Q-Szintigraphie	Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie
VHF	Vorhofflimmern
VO ₂ peak	maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min/kg
VO ₂ peak	maximale Sauerstoffaufnahme in % vom Soll
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood Einheiten

7.2 Tabellen, Abbildungen, Diagramme

7.2.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (nach [3]).....	2
Tabelle 2 Anthropometrische Daten der PH- und Kontrollgruppe	30
Tabelle 3 Echokardiographische und hämodynamische Daten der PH- und Kontrollgruppe	31
Tabelle 4 Daten der funktionellen Kapazität der PH- und Kontrollgruppe	31
Tabelle 5 Laborwerte der PH- und Kontrollgruppe	32
Tabelle 6 WHO-Stadien der PH- und Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 7 Begleiterkrankungen der PH- und Kontrollgruppe	33
Tabelle 8 Anthropometrische Daten der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe..	34
Tabelle 9 Echokardiographische und hämodynamische Daten der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe.....	34
Tabelle 10 Daten der funktionellen Kapazität der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe	35
Tabelle 11 Laborwerte der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe.....	36
Tabelle 12 Deskriptive Daten (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PH- und Kontrollgruppe	37
Tabelle 13 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PH- und Kontrollgruppe	37
Tabelle 14 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PH- und Kontrollgruppe.....	37
Tabelle 15 Deskriptive Daten (LA, RA und RA/LA-Quotient) der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe	41
Tabelle 16 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe.....	42
Tabelle 17 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der Gruppe PAH/CETPH und Kontrollgruppe	42
Tabelle 18 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PAH- und Kontrollgruppe.....	46
Tabelle 19 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PAH- und Kontrollgruppe	46
Tabelle 20 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PH	

2- und Kontrollgruppe	47
Tabelle 21 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PH 2- und Kontrollgruppe.....	47
Tabelle 22 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PAH- und PH 2-Gruppe.....	48
Tabelle 23 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PAH- und PH 2-Gruppe	48
Tabelle 24 Vergleich der metrischen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient) der PAH/CTEPH- und PH 2-Gruppe.....	49
Tabelle 25 Vergleich der dichotomen Variablen (LA, RA und RA/LA-Quotient über der Norm) der PAH/CTEPH- und PH 2-Gruppe	49
Tabelle 26 Verteilung der Herzrhythmen in PH- und Kontrollgruppe	51
Tabelle 27 Verteilung der Herzrhythmen in PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe.....	52
Tabelle 28 Verteilung der Herzrhythmen in den Diagnosegruppen PAH – PH 5	52
Tabelle 29 Vorhofgrößen, RA/LA-Quotient und PCWP der Gruppe PH in Anhängigkeit vom Herzrhythmus.....	54
Tabelle 30 Vergleich des linken Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PH.....	57
Tabelle 31 Vergleich des rechten Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PH.....	57
Tabelle 32 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PH.....	57
Tabelle 33 Vorhofgrößen, RA/LA-Quotient und PCWP der Gruppe PAH/CTEPH in Anhängigkeit vom Herzrhythmus.....	57
Tabelle 34 Vergleich des linken Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PAH/CTEPH	60
Tabelle 35 Vergleich des rechten Atriums (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PAH/CTEPH	61
Tabelle 36 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) unter SR und VHF in der Gruppe PAH/CTEPH	61
Tabelle 37 Vorhofgrößen, RA/LA-Quotient und PCWP der Gruppen PAH – CTEPH in Anhängigkeit vom Herzrhythmus.....	63
Tabelle 38 Korrelationen von Vorhofgrößen und RA/LA-Quotient mit der Hämodynamik der Gruppe PH	64

Tabelle 39 Hämodynamik abhängig von der LA-Größe (dichotom) in der Gruppe PH	65
Tabelle 40 Hämodynamik abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PH	65
Tabelle 41 Hämodynamik abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PH.....	65
Tabelle 42 Korrelationen von Vorhofgrößen und RA/LA-Quotient mit der Hämodynamik der Gruppe PAH/CTEPH.....	67
Tabelle 43 Hämodynamik abhängig von der LA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH.....	67
Tabelle 44 Hämodynamik abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH.....	68
Tabelle 45 Hämodynamik abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH.....	68

7.2.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Dana Point 2008 [8].....	4
Abbildung 2 Pathophysiologie der PAH [18].....	7
Abbildung 3 Diagnosealgorithmus der PH der europäischen Leitlinien von 2015 [21]	9
Abbildung 4 Überblick über die Rekrutierung des Patientenkollektivs	27

7.2.3 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 Verteilung der PH-Patienten auf die Diagnosegruppen 1 – 5.....	33
Diagramm 2 Vergleich der Größe des linken Atriums (metrisch) der PH- und Kontrollgruppe	38
Diagramm 3 Vergleich der Größe des linken Atriums (dichotom) der PH- und Kontrollgruppe	39
Diagramm 4 Vergleich der Größe des rechten Atriums (metrisch) der PH- und Kontrollgruppe	39
Diagramm 5 Vergleich der Größe des rechten Atriums (dichotom) der PH- und Kontrollgruppe	40

Diagramm 6 Vergleich des RA/LA-Quotienten (metrisch) der PH- und Kontrollgruppe	40
Diagramm 7 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) der PH- und Kontrollgruppe	41
Diagramm 8 Vergleich der Größe des linken Atriums (metrisch) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe	43
Diagramm 9 Vergleich der Größe des linken Atriums (dichotom) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe	43
Diagramm 10 Vergleich der Größe des rechten Atriums (metrisch) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe	44
Diagramm 11 Vergleich der Größe des rechten Atriums (dichotom) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe	44
Diagramm 12 Vergleich des RA/LA-Quotienten (metrisch) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe	45
Diagramm 13 Vergleich des RA/LA-Quotienten (dichotom) der PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe	45
Diagramm 14 Verteilung der Herzrhythmen in PAH/CTEPH- und Kontrollgruppe	52
Diagramm 15 Darstellung der Herzrhythmen in der Kontroll- sowie den Diagnosegruppen PAH – PH 5.....	53
Diagramm 16 Größe des linken Atriums der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	55
Diagramm 17 Größe des rechten Atriums der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	55
Diagramm 18 RA/LA-Quotient der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus.	56
Diagramm 19 PCWP der Gruppe PH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	56
Diagramm 20 Größe des linken Atriums der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	58
Diagramm 21 Größe des rechten Atriums der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	59
Diagramm 22 RA/LA-Quotient der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	59
Diagramm 23 PCWP der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	60
Diagramm 24 Verteilung der LA-Werte der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	61

Diagramm 25 Verteilung der RA-Werte der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus	62
Diagramm 26 Verteilung des RA/LA-Quotienten der Gruppe PAH/CTEPH in Abhängigkeit vom Herzrhythmus.....	62
Diagramm 27 Höhe des mPAP abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PH.....	65
Diagramm 28 Höhe des mPAP abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PH.....	66
Diagramm 29 Höhe des PVR abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PH.....	66
Diagramm 30 Höhe des mPAP abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH	68
Diagramm 31 Höhe des PVR abhängig von der RA-Größe (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH	69
Diagramm 32 Höhe des mPAP abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH	69
Diagramm 33 Höhe des PVR abhängig vom RA/LA-Quotient (dichotom) in der Gruppe PAH/CTEPH	70

7.3 Literaturverzeichnis

1. Luthy, E., *Proceedings: The epidemic of primary pulmonary hypertension in Europe*. Pathol Microbiol (Basel), 1975. 43(2-O): p. 246-7.
2. Galie, N. and G. Simonneau, *The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(25 Suppl): p. D1-3.
3. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Respir J, 2015. 46(4): p. 903-75.
4. Hoeper, M.M., et al., *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(25 Suppl): p. D42-50.
5. Dresdale, D.T., M. Schultz, and R.J. Michtom, *Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study*. Am J Med, 1951. 11(6): p. 686-705.
6. Fishman, A.P., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. Clin Chest Med, 2001. 22(3): p. 385-91, vii.
7. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(25 Suppl): p. D34-41.
8. Hoeper, M.M., et al., *[Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]*. Pneumologie, 2010. 64(7): p. 401-14.
9. Peacock, A.J., et al., *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2007. 30(1): p. 104-9.
10. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 173(9): p. 1023-30.
11. Rich, S., et al., *Primary Pulmonary Hypertension A National Prospective Study*. Ann Intern Med, 1987. 107(2): p. 216-223.
12. Hoeper, M.M., et al., *Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry*. Int J Cardiol, 2013. 168(2): p. 871-80.
13. Rosenkranz, S., et al., *[Pulmonary hypertension due to left heart disease: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. 135 Suppl 3: p. S102-14.
14. Singh, I., K.C. Ma, and D.A. Berlin, *Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease*. Am J Med, 2016. 129(4): p. 366-71.
15. Robbins, I.M., M.E. Pugh, and A.R. Hemnes, *Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Trends Cardiovasc Med, 2016.
16. Gaine, S., *Pulmonary hypertension*. JAMA, 2000. 284(24): p. 3160-8.
17. Tuder, R.M., et al., *Development and pathology of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(1 Suppl): p. S3-9.
18. Rosenkranz, S., *Pulmonale Hypertonie*, in *Klinische Kardiologie*, E. Erdmann, Editor. 2011, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 309-334.
19. Humbert, M., et al., *Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2010. 36(3): p. 549-55.
20. Grunig, E., et al., *[Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. 135 Suppl 3: p. S67-77.

21. Kovacs, G., et al., *[Clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. 141(S 01): p. S10-S18.
22. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. 352(9129): p. 719-25.
23. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. 115(5): p. 343-9.
24. Badesch, D.B., et al., *Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry*. Chest, 2010. 137(2): p. 376-87.
25. Tongers, J., et al., *Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension*. Am Heart J, 2007. 153(1): p. 127-32.
26. Olsson, K.M., et al., *Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension*. Int J Cardiol, 2013. 167(5): p. 2300-5.
27. Trip, P., et al., *Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses*. Eur Respir J, 2013. 42(6): p. 1575-85.
28. Sun, X.G., et al., *Pulmonary function in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(6): p. 1028-35.
29. Hoeper, M.M., et al., *Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2007. 29(5): p. 944-50.
30. Pellegrino, R., et al., *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J, 2005. 26(5): p. 948-68.
31. Holverda, S., et al., *Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension*. Respiration, 2008. 76(2): p. 160-7.
32. Hoeper, M.M., et al., *Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(1 Suppl): p. S85-96.
33. Paulus, W.J., et al., *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*. Eur Heart J, 2007. 28(20): p. 2539-50.
34. Tunariu, N., et al., *Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension*. J Nucl Med, 2007. 48(5): p. 680-4.
35. Opitz, C.F., et al., *[Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. 135 Suppl 3: p. S78-86.
36. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. 111(23): p. 3105-11.
37. Chu, J.W., et al., *High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2002. 122(5): p. 1668-73.
38. Voelkel, M.A., et al., *Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension*. Chest, 2000. 117(1): p. 19-24.
39. Fijalkowska, A., et al., *Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a*

- prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. Chest, 2006. 129(5): p. 1313-21.*
40. Williams, M.H., et al., *Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J, 2006. 27(12): p. 1485-94.*
 41. Torbicki, A., et al., *Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. Circulation, 2003. 108(7): p. 844-8.*
 42. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(1): p. 111-7.*
 43. Oudiz, R.J., et al., *Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol, 2006. 97(1): p. 123-6.*
 44. Wensel, R., et al., *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation, 2002. 106(3): p. 319-24.*
 45. Galie, N., et al., *A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J, 2009. 30(4): p. 394-403.*
 46. Ghofrani, H.A., et al., *[Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. Dtsch Med Wochenschr, 2010. 135 Suppl 3: p. S87-101.*
 47. Galie, N., A. Manes, and A. Branzi, *The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res, 2004. 61(2): p. 227-37.*
 48. Galie, N., A. Manes, and A. Branzi, *Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Med, 2003. 2(2): p. 123-37.*
 49. Galie, N., M. Palazzini, and A. Manes, *Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. Eur Heart J, 2010. 31(17): p. 2080-6.*
 50. Galie, N., et al., *Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med, 2015. 373(9): p. 834-44.*
 51. Lewis, G.D., et al., *Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation, 2007. 116(14): p. 1555-62.*
 52. Packer, M., et al., *Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. J Card Fail, 2005. 11(1): p. 12-20.*
 53. Kalra, P.R., J.C. Moon, and A.J. Coats, *Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? Int J Cardiol, 2002. 85(2-3): p. 195-7.*
 54. Redfield, M.M., et al., *Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA, 2013. 309(12): p. 1268-77.*
 55. Jenkins, D., *Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev, 2015. 24(136): p. 263-71.*
 56. Frost, A.E., et al., *The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. Chest, 2011. 139(1): p. 128-37.*
 57. Frachon, I., et al., *[Pulmonary arterial hypertension in the elderly subject]. Rev*

- Mal Respir, 2010. 27(1): p. 30-6.
58. Shimony, A., et al., *Pulmonary arterial hypertension in the elderly-clinical characteristics and long-term survival*. Lung, 2012. 190(6): p. 645-9.
 59. Zanchetti, A., et al., *Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study*. J Hypertens, 2007. 25(10): p. 2158-67.
 60. Grigioni, F., et al., *Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure*. J Heart Lung Transplant, 2006. 25(10): p. 1241-6.
 61. Lam, C.S., et al., *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study*. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(13): p. 1119-26.
 62. Olsson, K.M., et al., *Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension*. Int J Cardiol, 2012.
 63. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. 23(7): p. 685-713; quiz 786-8.
 64. Raymond, R.J., et al., *Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(7): p. 1214-9.
 65. Crawley, S.F., et al., *LA volume by CMR distinguishes idiopathic from pulmonary hypertension due to HFpEF*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. 6(10): p. 1120-1.
 66. Thenappan, T., et al., *Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. Circ Heart Fail, 2011. 4(3): p. 257-65.
 67. Rottlaender, D., et al., *Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension*. PLoS One, 2012. 7(3): p. e33902.
 68. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Europace, 2010. 12(10): p. 1360-420.
 69. Austin, C., et al., *Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2015. 147(1): p. 198-208.
 70. Prasad, A., et al., *Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction*. Circ Heart Fail, 2010. 3(5): p. 617-26.
 71. Euser, A.M., et al., *Cohort studies: prospective versus retrospective*. Nephron Clin Pract, 2009. 113(3): p. c214-7.

8. Danksagung

Mein Dank gilt zu allererst meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held für die Überlassung des Themas sowie seine stets freundlich-motivierende Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Darüberhinaus danke ich Daniela Keller für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten, Dr. Gudrun Hübner für ihre Hilfe, ihr jederzeit offenes Ohr und ihre motivierenden Ratschläge zur richtigen Zeit und dem Team der PH-Ambulanz der Missio-Klinik Würzburg, insbesondere Sieglinde Wächter, für die Hilfsbereitschaft und unkomplizierte Unterstützung während der Zeit der Datensammlung und Aktenarbeit.

Abschließend danke ich meiner Frau, meiner Familie und meinen Freunden für ihre liebevolle Unterstützung und die vielen aufbauenden Worte, wann immer es nötig war.

9. Lebenslauf

aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht