

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin

des Klinikum Würzburg Mitte, Standort Missioklinik

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

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

Differenzierung von „pulmonal-vaskulärer Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und

„Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“

mittels Blutgasanalyse und Spiroergometrie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Franziska Knobling

aus

Bad Kissingen

Würzburg, September 2021

Referent: Priv.-Doz. Dr. Matthias Held

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Andreas Buck

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2022

Die Promovendin ist Ärztin.

***Für Lukas
und Familie Baudach,
die mich bedingungslos als Tochter und Schwester
aufgenommen hat.***

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde nur die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige beider Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	8
1.1 Pulmonale Hypertonie und Dyspnoe	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Klassifikation	10
1.1.3 Pulmonal arterielle Hypertonie	12
1.1.4 Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen	18
1.1.5 Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxämie	20
1.1.6 CTEPH und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen	21
1.1.7 Pulmonale Hypertonie mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus	23
1.1.8 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie	24
1.2 Hyperventilation	33
1.2.1 Definition und Begriffsklärung	33
1.2.2 Epidemiologie	33
1.2.3 Ätiologie	34
1.2.4 Pathophysiologie	36
1.2.5 Klinische Präsentation	38
1.2.6 Diagnostik	38
1.2.7 Hyperventilation und Panik	40
1.2.8 Hyperventilation und Lungenerkrankung	41
1.2.9 Therapie	42
1.3 Fragestellung	43
2 Patienten und Methodik	45
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	45
2.1.1 Einschlusskriterien	46
2.1.2 Ausschlusskriterien	46
2.2 Erhobene Daten und Untersuchungsmethoden	47
2.2.1 Anthropometrische Daten	48
2.2.2 Blutgasanalyse, 6-Minuten-Gehtest, Borg-Dyspnoe-Skala, Borg-Erschöpfungs-Skala	48
2.2.3 Transthorakale Echokardiographie	49
2.2.4 Spiroergometrie	50
2.2.5 Bodyplethysmographie	55
2.2.6 Rechtsherzkatheter	55

2.3 Statistik	57
3 Ergebnisse	60
3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs	60
3.2 Vergleich „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ versus „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“	70
3.2.1 Anthropometrische Daten	71
3.2.2 6-Minuten-Gehtest	72
3.2.3 Blutgasanalyse	72
3.2.4 Bodyplethysmographie	77
3.2.5 Echokardiographie	79
3.2.6 Rechtsherzkatheter	80
3.2.7 Spiroergometrie	81
3.3 Vergleich „Hyperventilation bei PAH“ versus „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“	98
3.3.1 Anthropometrische Daten	99
3.3.2 6-Minuten-Gehtest	100
3.3.3 Blutgasanalyse	101
3.3.4 Bodyplethysmographie	106
3.3.5 Echokardiographie	107
3.3.6 Rechtsherzkatheter	108
3.3.7 Spiroergometrie	109
3.4 Vergleich „Hyperventilation bei CTEPH“ versus „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“	122
3.4.1 Anthropometrische Daten	123
3.4.2 6-Minuten-Gehtest	124
3.4.3 Blutgasanalyse	125
3.4.4 Bodyplethysmographie	130
3.4.5 Echokardiographie	131
3.4.6 Rechtsherzkatheter	132
3.4.7 Spiroergometrie	132
3.5 Vergleich „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ versus „psychogene Hyperventilation“	145
3.5.1 Anthropometrische Daten	146
3.5.2 6-Minuten-Gehtest	147
3.5.3 Blutgasanalyse	148
3.5.4 Bodyplethysmographie	153

3.5.5 Echokardiographie	154
3.5.6 Rechtsherzkatheter	155
3.5.7 Spiroergometrie	155
4 Diskussion	165
4.1 Gesamtkollektiv	165
4.2 Vergleich der Kollektive	167
4.2.1 Anthropometrischer Daten	167
4.2.2 6-Minuten-Gehtest und Borg-Score	167
4.2.3 Blutgasanalysen	169
4.2.4 Bodyplethysmographie	172
4.2.5 Echokardiographie	173
4.2.6 Rechtsherzkatheter	174
4.2.7 Spiroergometrie	175
4.3 Methodenkritik	180
5 Zusammenfassung	181
6 Literaturverzeichnis	183
I Abkürzungsverzeichnis	195
II Abbildungsverzeichnis	199
III Tabellenverzeichnis	203
IV Danksagung	209
V Lebenslauf	210

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie und Dyspnoe

Noch vor einigen Jahren wenig beachtet, rückt die pulmonale Hypertonie (PH) immer mehr in den Fokus der Mediziner. Vermutlich leiden circa 1 % der Weltbevölkerung an PH [1]. Die Prävalenz bei den über 65-jährigen beträgt in etwa 10 % [2]. In Deutschland betrug die Inzidenz für pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) im Jahr 2014 3,9 Fälle pro Million Erwachsener und die Prävalenz 25,9 Fälle pro Million Erwachsener [3]. Die Anzahl der Neuerkrankungen bei der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) lag im gleichen Jahr bei vier Fällen pro Million Erwachsener [2].

Ein Hauptsymptom, welches die Patienten beklagen, ist Dyspnoe. Circa 1-4 % der Patienten geben Dyspnoe als Vorstellungsgrund in einer Allgemeinarztpraxis an, in Facharztpraxen der Kardiologie und Pulmologie steigt der Anteil auf 15-60 %, etwa 12 % der Rettungsdienstesätze erfolgen aufgrund von Atemproblemen und der Anteil von Atemwegsproblemen im Sinne einer „chronischen Dyspnoe“ in den Allgemeinarztpraxen hierzulande liegt bei 25 % [4].

1.1.1 Definition

In den 2015 veröffentlichten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) wurde die PH über einen, in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessenen, pulmonal arteriellen Mitteldruck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe definiert [5]. Im „6th World Symposium on Pulmonary Hypertension“, das 2018 in Nizza stattfand, wurde eine Reduktion des Grenzwertes auf > 20 mmHg erwogen [6]. Bei Gesunden beträgt der mPAP $14,0 \text{ mmHg} \pm 3,3 \text{ mmHg}$ [7]. Jedoch besteht weiterhin eine prognostisch bedeutsame Lücke zwischen oberer Normgrenze (Normwert ± 2 Standardabweichung (SD)) und dem Grenzwert, der die Indikation für eine gezielte PAH-Therapie darstellt [8]. Eine, seit 2013 durchgeführte, große Untersuchung von Patienten, die einen mPAP zwischen 21 mmHg und 24 mmHg aufweisen (ehemals „Borderline“-PH) [9], ergab eine Korrelation zwischen erhöhter Sterblichkeit und mPAP [8]. Patienten, die dieser Gruppe angehören, sollen sorgsam überwacht werden [5, 9], da auch

1 Einleitung

schon eine leichte Erhöhung des mPAP mit einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit sowie einer erhöhten Hospitalisierungsrate und Mortalität assoziiert ist [10, 11]. Zur weiteren Eingrenzung der Differentialdiagnosen der prä- und postkapillären PH dient der pulmonal arterielle Verschlussdruck (PAWP): bei präkapillären PH-Formen ist der PAWP ≤ 15 mmHg, während sich die postkapilläre PH über einen PAWP > 15 mmHg definiert [12] wie man auch Tabelle 1 nach Rosenkranz et al. [5] entnehmen kann.

Tabelle 1: Häodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie nach Rosenkranz et al. [8]; eigene Darstellung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERS: European Respiratory Society; ESC: European Society of Cardiology; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PH: pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

Definition	ESC/ERS-Leitlinien 2015	6 th World Symposium on PH	Klinische Gruppen
PH	mPAP ≥ 25 mmHg	mPAP > 20 mmHg	Alle Gruppen
Präkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg bei PAH zusätzlich: PVR > 3 Wood-Einheiten [13]	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg bei PAH zusätzlich: PVR > 3 Wood-Einheiten	1. PAH 3. PH infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie 4. CTEPH 5. PH mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus

1.1.2 Klassifikation

Die ursprüngliche Klassifikation der PH wurde im Jahr 1973 in Genf während des „First World Symposium on Pulmonary Hypertension“ eingeführt [14]; diese teilte die PH in zwei Kategorien ein: die primäre PH und die sekundäre PH [15], wobei die primäre PH als reine Ausschlussdiagnose diente [16]. Während des „Second World Symposium on Pulmonary Hypertension“, das 1998 in Evian stattfand, wurde eine klinische Klassifikation entworfen mit dem Ziel verschiedene Kategorien zu erstellen welche die Entitäten nach Pathomechanismus gruppieren sollten [17, 18]. Es entstanden fünf Gruppen: PAH (Gruppe 1), pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2), pulmonale Hypertonie infolge von chronischen Lungenerkrankungen bzw. Hypoxämie (Gruppe 3), CTEPH (Gruppe 4) und pulmonale Hypertonie mit unklarem multifaktoriellem Mechanismus (Gruppe 5) [18]. Diese Einteilung wurde mit der Zeit immer wieder aktualisiert und angepasst. Die zurzeit gültige Version entstand auf dem „6th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ 2018 in Nizza. Die Hauptgruppen sind weiter nach auslösenden Ursachen und Risikofaktoren in Untergruppen klassifiziert, die in Tabelle 2 aktualisiert nach Simonneau et al. [18], detailliert aufgeführt sind.

Unabhängig hiervon existiert eine Möglichkeit der funktionellen Einteilung, dargestellt in Tabelle 3 nach Galie et al. [19]. Hier erfolgt die Zuteilung, wie auch bei der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Herzinsuffizienz, alleine anhand der funktionellen Beschwerden der Patienten und als Einschätzung des klinischen Schweregrades [20-23].

1 Einleitung

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, gemäß „6th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ in Nizza, 2018; modifiziert nach Simonneau et al. [6]; eigene Darstellung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; iPAH: idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Nizza-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie
1. PAH
Subgruppen: idiopathisch (iPAH), hereditär, durch Medikamente/Toxine, assoziierte PAH (Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion, portale Hypertension, angeborene Herzfehler, Schistosomiasis), Langzeitansprechen auf Calcium-Kanal-Blocker, pulmonale veno-okklusive Erkrankung bzw. pulmonale kapilläre Hämangiomatose, persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen
Subgruppen: linksventrikuläre systolische Dysfunktion, linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, Klappenerkrankungen, angeborene/erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien, angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxämie
Subgruppen: chronisch obstruktiv, interstitiell, andere Lungenerkrankung mit gemischt restriktiv-obstruktivem Muster, schlafbezogene Atemstörung, alveoläre Hypoventilationssyndrome, chronischer Aufenthalt in großer Höhe, Entwicklungsstörungen der Lunge
4. CTEPH und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
Subgruppen: CTEPH, andere Pulmonalarterien-Obstruktionen (Angiosarkom, andere intravaskuläre Tumore, Arteriitis, angeborene Pulmonalarterienstenose, Parasiten)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus
Subgruppen: hämatologische Erkrankungen (chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie), systemische Erkrankungen (Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose), metabolische Störungen (Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen), andere (pulmonale thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit/ohne Dialyse, segmentale pulmonale Hypertonie), komplexe angeborene Herzfehler

1 Einleitung

Tabelle 3: Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach der NYHA Klassifikation und der WHO Konferenz 1998; nach Galie et al. [16]; eigene Darstellung. NYHA: New York Heart Association; WHO: World Health Organisation.

Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie
Klasse I
Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine vermehrte Dyspnoe oder Müdigkeit; keine thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfälle bei normaler körperlicher Belastung.
Klasse II
Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe; vermehrte Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakale Schmerzen oder Schwächeanfälle bei normaler körperlicher Aktivität.
Klasse III
Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe; Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakale Schmerzen oder Schwächeanfälle bei leichter als normaler körperlicher Belastung.
Klasse IV
Keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführbar; Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz; Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein; Beschwerden verstärkt bei geringster Aktivität.

1.1.3 Pulmonal arterielle Hypertonie

Die epidemiologische Datenlage bezüglich der PH im Allgemeinen ist immer noch sehr unsicher. So kommt es in verschiedenen Studien zu Prävalenzschwankungen der PAH zwischen 25,9 Fällen pro Million Einwohner [3] und 15 Fällen pro 100.000 Einwohner [24], wobei die Mindestprävalenz für idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (iPAH), die etwa die Hälfte der PAH-Patienten betrifft, mit 5,9 Fällen pro Million Einwohner angegeben wird [25]. Die Mindestinzidenz der PAH wird auf 2,4 Fällen pro Million Einwohner pro Jahr in Europa geschätzt [26].

Wie schon die Nizza-Klassifikation erkennen lässt sind die Ursachen zur Entstehung der PAH sehr vielfältig; der exakte Prozess, der die Pathologie der PAH verursacht, ist multifaktoriell und viele Faktoren auf zellulärer und molekularbiologischer Ebene sind noch nicht bekannt. Gemeinsam ist allen Formen der PAH eine pathologische Veränderung

1 Einleitung

der Gefäßwand, vor allem der distalen Pulmonalarterien ab einem Durchmesser $< 500 \mu\text{m}$ [19].

Durch eine Kombination aus zellulären Umbauprozessen, verstärkter Vasokonstriktion und thrombotischen Ablagerungen kommt es zu einer Verkleinerung des Gefäßlumens [27, 28]. Das Remodelling beruht auf der Proliferation von glatten Muskelzellen und Endothelzellen, welche zu einer Hypertrophie von Media und Intima führt [29] und durch plexiforme Läsionen zur Entstehung von Tumor-ähnlichen Läsionen aus Endothelzellen an Verzweigungen der Pulmonalarterien beiträgt [30]. Es kommt zu einer endothelialen Dysfunktion und, dadurch bedingt, zu einer Überexpression von Vasokonstriktoren und proliferativen Substanzen, wie zum Beispiel Thromboxan A_2 und Endothelin-1, bei gleichzeitig chronisch verminderter Produktion von Vasodilatoren und antiproliferativen Substanzen, wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklinen [29]. Da diese Faktoren ebenfalls eine wichtige Rolle in der Thromboseentstehung spielen und eine Dysfunktion der intravasalen Gerinnung verursachen [31], lassen sich vermehrte thrombotische Ereignisse bei PAH-Patienten [32, 33], zum Beispiel durch erhöhte Plasmaspiegel von Fibrinogen als Thrombosemarker [34], erklären.

In der Adventitia wird vermehrt extrazelluläre Matrix gebildet [29]. Ein Mangel an spannungsabhängigen Kalium-Kanälen der glatten Muskulatur zählt als weiterer vasokonstriktorischer Faktor [35]. Durch die verstärkte Vasokonstriktion und das vaskuläre Remodelling steigt der Druck in den Pulmonalgefäßen [19]. Eine wichtige Rolle bei der assoziierten pulmonal arteriellen Hypertonie (aPAH) mit Bindegewebserkrankung oder Infektion mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) spielt ein inflammatorischer Prozess [36].

Die Symptome der PAH sind unspezifisch und reichen von Dyspnoe, Erschöpfung, Schwäche und Angina bis hin zu Synkopen und abdominelle Beschwerden [16], sodass im Mittel 1,1 Jahre von Beginn der PAH-Symptomatik bis zur Diagnosestellung mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung vergehen. Bei jedem fünften Patienten mit PAH und Beschwerden dauert es sogar länger als zwei Jahre [37]. Die Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien geht mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Überlebens einher [38]. In einer prospektiven Studie in den USA wurde festgestellt, dass Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose in Funktionsklasse I oder II befanden eine mittlere Überlebenszeit von sechs Jahren aufwiesen, während Patienten der Funktionsklasse III und IV lediglich ein mittleres Überleben von 2,5 Jahren bzw. 6 Monaten erreichten [39].

1 Einleitung

Aufgrund verschiedener Therapieoptionen hat sich die PAH von einer progredienten, meist tödlich verlaufenden Erkrankung zu einer, zwar weiterhin nicht heilbaren, aber behandelbaren Erkrankung gewandelt [39]. In Deutschland sind folgende Medikamentengruppen für die gezielte Therapie der PAH zugelassen:

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Die Phosphodiesterase-5 (PDE-5), die vor allem in der menschlichen Lunge und in den Muskelzellen der Pulmonalgefäße exprimiert wird [40], katalysiert den Abbau des cyclischen Guanosinmonophosphats (cGMP). Der cGMP-Signalweg reguliert den Tonus der Pulmonalgefäße und beeinflusst diese auch strukturell durch Muskelzellproliferation [41]. Durch die Hemmung der Hydrolyse des cGMP mit PDE-5-Inhibitoren kommt es im Verlauf zu einem Absinken der zytosolischen Calcium-Konzentration in den glatten Gefäßmuskelzellen und somit zu einer Vasodilatation [42]. Die PDE-5-Hemmer Sildenafil und Tadalafil sind beide zur Behandlung der iPAH und der PAH in den World Health Organisation (WHO)-Klassen II und III zugelassen [43]. Bei der Behandlung mit Sildenafil zeigen Patienten eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, im 6-Minuten-Gehtest (6MWD), der WHO-Funktionsklasse sowie der Lebensqualität [44]. Tadalafil, welches sich durch eine längere Halbwertszeit vom Sildenafil unterscheidet, weist ebenso positive Effekte auf die pulmonale Hämodynamik, den 6MWD und die Lebensqualität auf [45].

Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase

Die lösliche Guanylatcyclase (sGC) ist der physiologische Rezeptor für endogenes NO und sorgt bei Bindung, durch Aktivierung der katalytischen Untereinheit, für eine 200-fach gesteigerte Bildung von cGMP [46-48], welches wiederum im Verlauf für die Vasodilatation sorgt. Der bisher einzig zugelassene Vertreter dieser Gruppe ist Riociguat, welches zum einen die Sensibilität der sGC gegenüber NO erhöht und andererseits, NO-unabhängig, die Aktivität der sGC steigert [48, 49]. Riociguat darf für Patienten mit einer PAH der WHO-Klassen II und III sowie, als bisher einzig zugelassenes Medikament, bei einer persistierenden PH nach operativer pulmonaler Thrombendarteriektomie und bei Patienten mit inoperabler CTEPH verordnet werden [48]. In der Zulassungsstudie konnten Verbesserungen im 6MWD, der pulmonalen Hämodynamik, des „N-terminalen pro

brain natriuretic peptide“-Wertes, der WHO-Funktionsklasse, der Borg-Dyspnoe-Skala sowie in der Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung gezeigt werden [50].

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Endothelin-1 (ET-1) bindet an zwei Rezeptoren, an den nichtselektiven ET_B-Rezeptor sowie an den, für ET-1 hochaffinen, ET_A-Rezeptor und entfaltet an diesen seine vaso-konstriktorische und mitogene Wirkung [5, 51]. Diese kann durch die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) Bosentan, Ambrisentan und Macitentan inhibiert werden [52].

Bosentan, ein oraler ET_A- und ET_B-Rezeptor-Antagonist, ist seit 2002 in Deutschland zugelassen und somit der älteste der genannten ERA [53]. In verschiedenen Studien zeigten Patienten, nach der Behandlung mit Bosentan, einen positiven Effekt im 6MWD, der Borg-Dyspnoe-Skala, der WHO-Klasse sowie in der Hämodynamik [54-57]. Bosentan ist zur Behandlung von iPAH, PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH bei kongenitalen Vitien in den WHO-Klassen II und III zugelassen [43]. Bei Patienten die mit Bosentan behandelt werden sollten regelmäßig Kontrollen der Transaminasen durchgeführt werden, da es als potentiell hepatotoxisch gilt [43].

Ambrisentan ist ein selektiver ET_A-Rezeptor-Antagonist und führt zu einer Besserung im 6MWD, der WHO-Klasse, der Lebensqualität und der Dyspnoe sowie zu einer Verzögerung der klinischen Verschlechterung [58, 59]. Ambrisentan dient zur Behandlung von PAH-Patienten mit WHO-Funktionsklasse II und III [19]. Eine Hepatotoxizität von Ambrisentan ist bisher nicht bekannt [53].

Im Jahr 2013 kam der neuste ERA auf den Markt. Macitentan ist ein oraler dualer ET_A- und ET_B-Rezeptor-Antagonist [60], der eine verbesserte Rezeptorbindung, Gewebepenetration und ein geringeres Interaktionspotential aufweist [61]. In der SERAPHIN-Studie zeigten sich, neben einer Verbesserung im 6MWD, der WHO-Klasse und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, vor allem eine Senkung von Morbidität und Mortalität [62]. Macitentan ist für die Behandlung von PAH bei WHO-Funktionsklasse II und III zugelassen und zeigte bisher noch keine erhöhte Hepatotoxizitätsrate [60].

Prostanoide und Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten

Bei PAH Patienten wurde eine verminderte Produktion von Prostazyklinen in den Endothelzellen der Pulmonalgefäße festgestellt. Da Prostazykline eine starke vasodilatatorische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung besitzen, versuchte man stabile Ersatzpräparate zu synthetisieren [5], welche seit 1990 eingesetzt werden [60]. Mit inhalativem Iloprost behandelte Patienten zeigten einen Anstieg im 6MWD, der hämodynamischen Werte und der WHO-Klasse sowie Besserungen bezüglich Dyspnoe und Lebensqualität [63, 64]. Iloprost wird inhalativ zur Behandlung der iPAH bei WHO-Klasse III eingesetzt [43]. Die intravenöse Applikation von Iloprost ist in Europa nicht für die Therapie der PAH zugelassen [65].

Epoprostenol ist instabiler als Iloprost und muss daher kontinuierlich über eine Pumpe oder einen Venenkatheter intravenös verabreicht werden [19]. Die Empfehlung gilt daher ab WHO-Klasse III [43]. Studien konnten zeigen, dass sich durch Epoprostenol die Belastungsfähigkeit, die Symptomatik, die hämodynamischen Parameter, der 6MWD sowie das Überleben gegenüber der konventionellen Therapie bessern [66-68].

Treprostinil kann als stabiles Prostanoid inhalativ, subkutan, intravenös und oral appliziert werden, allerdings stehen nur die subkutane und intravenöse Form in Deutschland zur Behandlung bei WHO-Klasse III und IV zur Verfügung [19, 60]. Positive Effekte zeigten sich im 6MWD, der Borg-Dyspnoe-Skala, der WHO-Klasse, der Belastbarkeit und der Symptomatik bei einer Behandlung mit subkutanem Treprostinil [69, 70].

Beraprost, ein orales Prostanoid, zeigte in Studien nur kurzfristige Verbesserungen der Belastbarkeit [71] und ist in Deutschland nicht zugelassen [60].

Selexipag ist ein oraler Prostazyklin-Rezeptor-Agonist, der sich chemisch und pharmakologisch von den Prostanoiden unterscheidet [72]. Es konnte gezeigt werden, dass Selexipag die Zeit bis zu Eintritt eines Morbiditäts- bzw. Mortalitätsereignisses signifikant verlängert [71, 73].

Kalziumantagonisten

Die Kalziumantagonisten Amlodipin, Nifedipin und Diltiazem sollen, nach Empfehlung der Kölner Konsensus Konferenz 2016, nur noch bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer und Medikamenten-assoziiertes PAH nach positivem Vasoreagibilitätstest eingesetzt werden [53], da festgestellt werden konnte, dass Patienten mit anderen Formen

1 Einleitung

der PAH kaum von dieser Therapie profitieren [74]. Bei Behandlung mit Kalziumantagonisten wird eine engmaschige Betreuung sowie eine Reevaluation der Therapie nach drei bis vier Monaten empfohlen. Eine Umstellung der Medikation soll erfolgen, falls keine Verbesserung der WHO-Klasse und der Hämodynamik erzielt werden konnten [5]. Neben der Monotherapie besteht auch die Möglichkeit, die verschiedenen Präparate zu kombinieren [62, 75]. Der Therapiealgorithmus der Kölner Konsensus Konferenz 2016 für Patienten mit PAH ist in Abbildung 1 dargestellt [53]. Dieser Algorithmus differenziert zwischen „typischen“ und „atypischen“ PAH Patienten; die Kriterien für das Vorliegen einer „atypischen“ PAH sind Tabelle 4 nach Hoepfer et al. zu entnehmen [53].

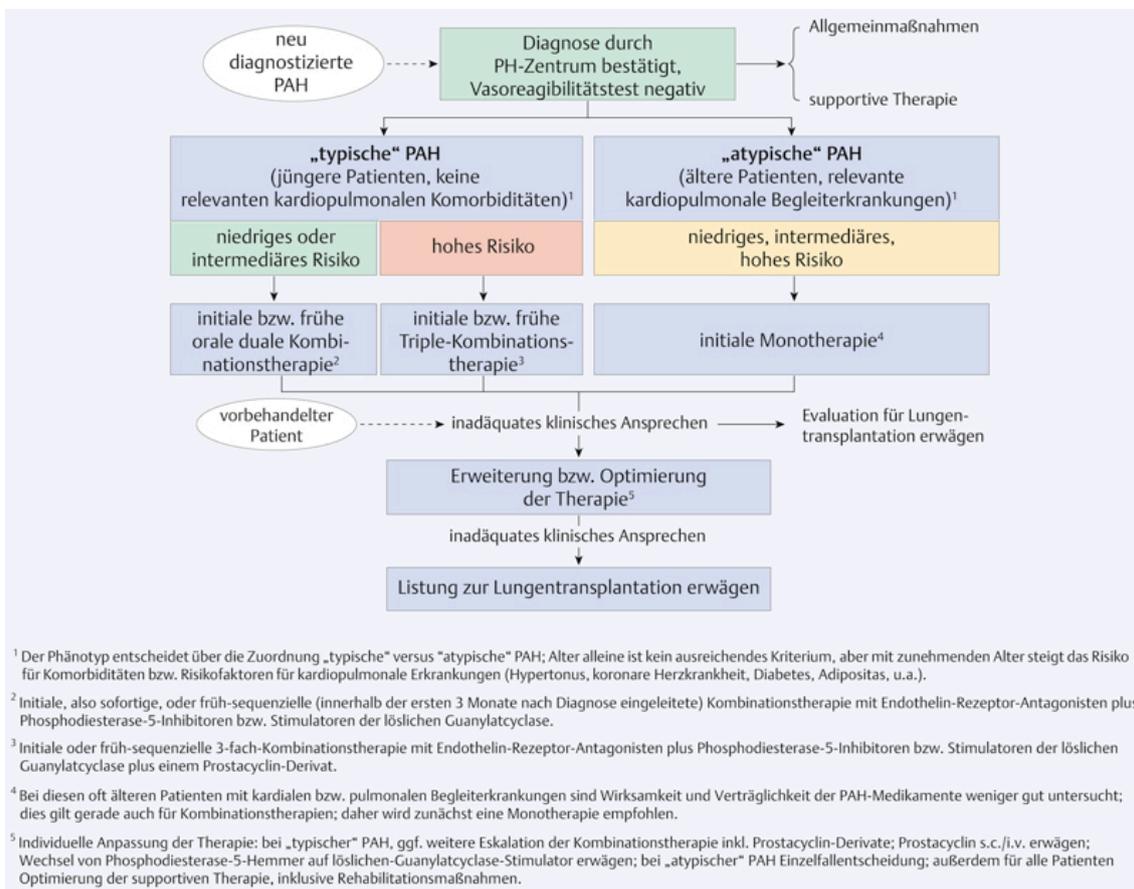


Abbildung 1: Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie, nach Hoepfer et al. [53] in Anlehnung an [5, 76]; mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlags. PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, PH: pulmonale Hypertonie.

1 Einleitung

Tabelle 4: Kriterien für das Vorliegen einer „atypischen“ pulmonal arteriellen Hypertonie nach Hoeper et al. [53]; eigene Darstellung. BMI: Body Mass Index; CT: Computertomographie; DLCO: Transferfaktor für Kohlenstoffmonoxid; KHK: koronare Herzkrankheit; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

Parameter	Kriterien
hämodynamisches Profil	entspricht dem anderer Formen der PAH, d. h. präkapilläre PH mit erhöhtem PVR
phänotypische Merkmale	Überwiegend ältere Patienten (meist > 65 Jahre), Risikoprofil bzw. Begleiterkrankungen wie bei Patienten mit Linksherz- bzw. Lungenerkrankungen
kardialer Phänotyp	≥ 3 der folgenden Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, Adipositas (BMI > 30 kg/m ²), weitere Merkmale (u.a. Vergrößerung des linken Vorhofs, Vorhofflimmern)
pulmonaler Phänotyp	Normale bzw. nahezu normale Bodyplethysmographie, CT-Thorax ohne klinisch relevante Lungenparenchymveränderungen, DLCO < 45 % des Sollwerts, oft Hypoxämie

1.1.4 Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen

Die PH infolge von Linksherzerkrankungen ist mit 48 % bis 80 % die häufigste Form der PH [2, 77]. In einer australischen Bevölkerungsgruppe wurden 250 Fälle pro 100.000 Einwohner gefunden [24]. In Rechtsherzkatheteruntersuchungen finden sich bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) Prävalenzen für die PH zwischen 40 % bis 70 % [78-80]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) schwankt die, durch Echokardiographie oder Rechtsherzkatheter festgestellte, Prävalenz zwischen 36 % und 83 % [81-83]. Ebenso findet man eine PH bei nahezu allen Patienten mit schweren symptomatischen Mitralklappendefekten und bei bis zu 65 % der Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose [68, 84, 85].

Neben einer Verstärkung der Symptome und einer Verschlechterung der Belastungstoleranz [86, 87], geht die Diagnose einer PH für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer negativen Prognose einher [88, 89].

1 Einleitung

Pathophysiologisch liegt der PH infolge von Linksherzerkrankungen ein dauerhafter Anstieg des Druckes im linken Vorhof und daraus folgend ein passiver Anstieg des pulmonal venösen Druckes zugrunde [87]. Es kommt zu einer reaktiven Vasokonstriktion in den Pulmonalarterien, die zu einem erhöhten pulmonal arteriellen Druck (PA-Druck) in Ruhe und/oder unter Belastung führt [90, 91]. Der dauerhaft erhöhte Druck im Kapillarbett kann - ähnlich wie bei der PAH - zu einem Remodelling der Gefäßwände und zum Bild einer präkapillären PH führen [92].

Formel 1: Transpulmonaler Druckgradient. mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Druckgradient.

$$TPG = mPAP - PAWP [mmHg]$$

Der transpulmonale Druckgradient (TPG, vgl. Formel 1) diente zur Differenzierung von „passiver“ PH ($TPG \leq 12$ mmHg), die hauptsächlich durch den Rückstau des Blutes in die Lungengefäße, in Abhängigkeit der linksventrikulären diastolischen Funktion, gekennzeichnet ist [86], gegenüber „reaktiver“ PH ($TPG > 12$ mmHg), die auch als „out-of-proportion PH“ bezeichnet wurde [12]. Diese Unterteilung wurde aber wieder verlassen [78]. Stattdessen verwendete man von 2013 bis 2018 den diastolischen Druckgradienten (DPG, vgl. Formel 2) um zwischen „isoliert postkapillärer PH“ ($DPG < 7$ mmHg) und „kombiniert prä- und postkapillärer PH“ ($DPG \geq 7$ mmHg) zu differenzieren [77, 93]. Da der DPG weniger abhängig von Füllungsdruck und Schlagvolumen ist als der TPG [94] und durch die Pulsatilität der pulmonalen Zirkulation nicht beeinträchtigt wird [95]. In der Weltkonferenz 2018 entschied man sich jedoch aufgrund vieler Kontroversen bezüglich der Interpretation des DPG dafür, den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) als Marker zur Differenzierung zwischen „isoliert postkapillärer PH“ und „kombiniert prä- und postkapillärer PH“ einzusetzen [96]. Die hämodynamischen Definitionen der postkapillären PH sind in Tabelle 5 nach Vachiéry et al. [96] detailliert dargestellt.

Formel 2: Diastolischer Druckgradient. dPAP: diastolischer pulmonal arterieller Druck; DPG: diastolischer Druckgradient; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck.

$$DPG = dPAP - PAWP [mmHg]$$

1 Einleitung

Tabelle 5: Hämodynamische Definitionen der postkapillären pulmonalen Hypertonie nach Vachiéry et al. [96]; eigene Darstellung. Cpc-PH: kombiniert prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie; lpc-PH: isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PH: pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

Definition	Charakteristika
Postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg
Isoliert postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg und PAWP > 15 mmHg und PVR < 3 Wood-Einheiten
Kombiniert prä- und postkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg und PAWP > 15 mmHg und PVR ≥ 3 Wood-Einheiten

Als erste Therapieoption wird die optimale Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung empfohlen [5]: eine Korrektur der Klappenvitien, die Therapie der Herzinsuffizienz sowie die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren [93, 97]. Des Weiteren sollen Begleiterkrankungen, die zu einer PH führen können, erkannt und behandelt werden, zum Beispiel chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Schlafapnoesyndrom oder Lungenembolie [93, 98]. Von einer medikamentösen Behandlung mit Vasodilatoren, wie Nitraten oder Hydralazin, profitieren hingegen nur wenige Patienten [98, 99]. Der Einsatz von „PAH-Medikamenten“ wird nicht empfohlen [93].

1.1.5 Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxämie

Die Gruppe 3 der Nizza-Klassifikation, PH infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxämie, schließt viele Krankheitsentitäten ein, diese wurden in Tabelle 2 nach Simonneau et al. [18] dargestellt.

In der Armadale Studie ließen sich insgesamt 37 Personen von 100.000 in diese Gruppe einordnen [24]. Die Prävalenz der PH bei COPD wird in verschiedenen Studien zwischen 30 % und 70 % angegeben [100-103], wobei sich bei ca. 35 % der Erkrankten eine milde Form der PH finden lässt [104]. Bei Patienten mit schwergradiger COPD leidet jeder

1 Einleitung

Zweite an dieser milden Form der PH [105]. Die Angaben bezüglich der Prävalenz der PH bei idiopathischer Lungenfibrose (IPF) reichen von 10 % bis 86 % [106]. In einer amerikanischen Studie fand man bei 31,6 % der Patienten Kriterien, die für eine PH sprechen [107]. In einer Studie zu PH bei Kombination aus Lungenfibrose und Lungenemphysem (CPFE) konnte bei 47 % der Studienteilnehmer eine PH festgestellt werden [108].

In einigen Publikationen wird eine weitere Unterteilung in PH-COPD, PH-IPF und PH-CPFE mit einem mPAP \geq 25mmHg und schwere PH-COPD, schwere PH-IPF sowie schwere PH-CPFE mit einem mPAP \geq 35 mmHg oder mPAP \geq 25 mmHg bei eingeschränktem Herzzeitvolumen vorgenommen [5, 109, 110].

Sowohl bei der IPF [107, 111] und der CPFE [108] als auch bei der COPD [100, 110] wirkt sich der Schweregrad einer PH negativ auf das Überleben aus.

Die Entwicklung der PH bei Lungenerkrankungen durch Vasokonstriktion und Remodelling beruht im Wesentlichen auf chronischer Hypoxämie, Entzündungsreaktionen, endothelialer Dysfunktion, toxischem Zigarettenrauch sowie Scherstress. Auch der Verlust von Pulmonalgefäßen sowie eine pulmonale Thrombosierung wird als ursächlich angesehen [103, 112-116].

Es gibt keine spezifische Therapie für die PH infolge von Lungenerkrankungen. Auch hier steht die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung sowie das Einstellen eines vorhandenen Tabakabusus [108] im Vordergrund. Hypoxämische Patienten profitieren von einer Langzeit-Sauerstoffversorgung (LTOT) [5, 109, 112]. Eine Therapie mit PAH-Medikamenten wird in den Leitlinien bisher nicht empfohlen, allerdings gibt es einige Studien, in denen sich günstige Effekte gezeigt haben. So konnte zum Beispiel eine Verbesserung der Lebensqualität und der Oxygenierung bei PH-IPF mit der Behandlung von Sildenafil festgestellt werden [117]. In sehr kleinen Studien wirkte sich die gezielte Therapie positiv auf Belastbarkeit und Symptome bei PH-COPD aus [105, 118].

1.1.6 CTEPH und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen

Die CTEPH ist eine Langzeitfolge der Lungenembolie. Die Inzidenz der Lungenembolie liegt in den USA und Europa zwischen 66 und 104 Fällen pro 100.000 Einwohner [119]. Die Inzidenz einer CTEPH nach akuter Lungenembolie liegt je nach Studienkollektiv zwischen 0,4 % bis 9,1 % [120-123]. Laut Hoepfer et al. [124] liegt die Inzidenz der CTEPH bei vier pro Million Erwachsener. Angaben bezüglich der Prävalenz reichen in einer amerikanischen Studie, je nach Alter des Patientenkollektivs, von 63 bis 1007 pro Million

1 Einleitung

Einwohner [125]. In einer aktuellen Arbeit aus Deutschland wird die Inzidenz auf 5,7 pro Million Einwohner geschätzt, was über den vormals berichteten Ergebnissen aus anderen Ländern liegt. Das mittlere Alter dieser Patienten wird mit 63,5 Jahren \pm 15 Jahre angegeben [126].

Die Diagnose der CTEPH lässt sich stellen, wenn in der Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Ruhebedingungen der mPAP $>$ 20 mmHg und der PAWP \leq 15 mmHg liegen und nach mindestens dreimonatiger suffizienter Antikoagulation segmentale oder größere Pulmonalarterien durch fibrosierende Thromboembolien verengt oder stenosiert sind [13]. Allerdings gibt es noch eine weitere Gruppe von Patienten mit chronisch-thromboembolischer Erkrankung, die zwar Gefäßverschlüsse aufweisen, aber unter Ruhebedingungen keinen erhöhten mPAP zeigen und somit sowohl der Detektion mittels Echokardiographie als auch der mittels Rechtsherzkatheter entgehen [127]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Patienten mittels Spiroergometrie identifiziert werden können [128, 129].

Vom Beginn der unspezifischen Symptome, vor allem Belastungsdyspnoe, bis zur endgültigen Diagnosestellung vergehen allerdings im Mittel 18 Monate, bei Patienten ohne akute Lungenembolie sogar 23,5 Monate [130]. Über 70 % dieser Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes WHO-Stadium auf, welches mit einer schlechteren Prognose einhergeht [130] und welches eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung wünschenswert macht [131]. Zeichen einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz werden erst bei vorangeschrittener Krankheit sichtbar [132]. Die CTEPH betrifft Männer und Frauen in etwa gleich häufig, das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 63 Jahren [133].

Die CTEPH kann sich ohne neue Symptome, trotz suffizienter Antikoagulation, lange Zeit nach der akuten Lungenembolie entwickeln [120, 134-137]. Das symptomfreie Intervall bezeichnet man als Honeymoon-Periode [138]. Trotz des thromboembolischen Charakters der CTEPH und der Tatsache, dass bei 74,8 % der CTEPH-Patienten in der Anamnese eine akute Lungenembolie zu finden ist [133], liegen kaum Gerinnungs- bzw. Fibrinolysestörungen vor. Es lässt sich lediglich eine signifikant häufigere Erhöhung von Faktor VIII und Phospholipidantikörper/Lupus-Antikoagulanz feststellen [121, 132, 139]. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer CTEPH nach akuter Lungenembolie zählen sowohl ein großer Embolus, insuffiziente Antikoagulation sowie rezidivierende Embolien [134, 137, 140], aber auch maligne Erkrankungen, ein ventrikulo-atrialer Shunt, die Substitution von Schilddrüsenhormonen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, eine

Splenektomie, myelodysplastische Syndrome und intrakardiale Schrittmachersonden [136, 141].

Ein nicht oder nur unvollständig abgebauter Thrombus wird in Narbengewebe umgebaut und kann somit nicht mehr durch Antikoagulantien erreicht werden [136, 142]. Der, durch die Obstruktion, steigende pulmonale Gefäßwiderstand ist ursächlich für die Entstehung der PH [143]. Bei den kleinen Gefäßen führt das Gefäßremodelling zu einer pulmonalen Arteriopathie mit Endotheldysfunktion, Strukturumbau der Gefäßwand sowie In-situ-Thrombosen [144-147]. Die dauerhafte Steigerung des Druckes im kleinen Kreislauf und der erhöhte PVR verursachen eine chronische Rechtsherzinsuffizienz, die bis zum Rechtsherzversagen fortschreiten kann und als primäre Todesursache bei nicht behandelten Patienten gilt [138, 148].

Unbehandelt haben Patienten mit CTEPH eine schlechte Prognose [149], deshalb sollen Patienten mit bestätigter CTEPH ohne schwerwiegende Kontraindikationen an einem Zentrum für pulmonale Endarteriektomie vorgestellt werden, da nach einer operativen Entfernung des thrombotischen Materials häufig sowohl eine symptomatische Besserung als auch eine Normalisierung der hämodynamischen Parameter eintreten [13]. Anschließend soll eine lebenslange Antikoagulation erfolgen. Diese dient neben Diurese und LTOT bei Hypoxämie auch als supportive medikamentöse Therapie. Bei inoperabler oder rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie ist Riociguat zugelassen, eine pulmonale Ballonangioplastie zur Aufweitung intraluminaler Engstellen wird in Expertenzentren getestet [13, 132].

1.1.7 Pulmonale Hypertonie mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus

Gruppe 5 der Nizza-Klassifikation fasst verschiedene Ursachen der PH mit bisher noch nicht geklärten pathophysiologischen Entstehungsmechanismen zusammen. Epidemiologische Daten sind dementsprechend kaum vorhanden [19]. Patienten dieser Gruppe sollten einer sorgfältigen Diagnostik unterzogen werden. Die Behandlung der PH ist bei diesen Patienten nach Therapie der Grunderkrankung bisher zweitrangig [5].

1.1.8 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie

Die verschiedenen Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf eine PH dienen nicht nur dem Nachweis der hämodynamischen Parameter, sondern sollen auch die Ursache und den Schweregrad der Erkrankung klären, um zeitnah eine korrekte und effiziente Therapie einzuleiten [150]. Ein Diagnosealgorithmus ist in Abbildung 2 gemäß der Kölner Konsensus Konferenz 2016 [150] nach Galie et al. [5] zu sehen.

Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Symptome sind, wie bereits erwähnt, unspezifisch und treten vor allem unter Belastung in Form von Dyspnoe, Fatigue, körperlicher Schwäche, Angina pectoris, trockenem Husten und Synkopen auf [1, 150]. In der körperlichen Untersuchung kann man linksparrasternale Pulsationen, einen betonten zweiten Herzton, einen dritten Herzton, ein pansystolisches Herzgeräusch bei Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz finden. Zeichen einer Rechtsherzdekompensation, wie erhöhter Jugularvenendruck, Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme und kühle Extremitäten, treten erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auf [150, 151].

Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) zählt zu den technischen Basisuntersuchungen bei Verdacht auf PH, ist allerdings wenig sensitiv (55 %). Als indirekte Hinweise auf eine PH gelten ein P-dextroatriale, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, ein Rechtsschenkelblock sowie Erregungsrückbildungsstörungen über den Vorderwand- und inferioren Ableitungen [150-152].

Röntgen-Thorax

Eine Röntgenaufnahme des Thorax ist ebenfalls wenig aussagekräftig, da ein Normalbefund eine PH nicht ausschließt. Allerdings kann man bei Erstdiagnose beispielsweise erweiterte zentrale Pulmonalarterien, Vergrößerungen von rechtem Vorhof und Ventrikel sowie einen Verlust von peripheren Blutgefäßen sehen [150, 152].

1 Einleitung

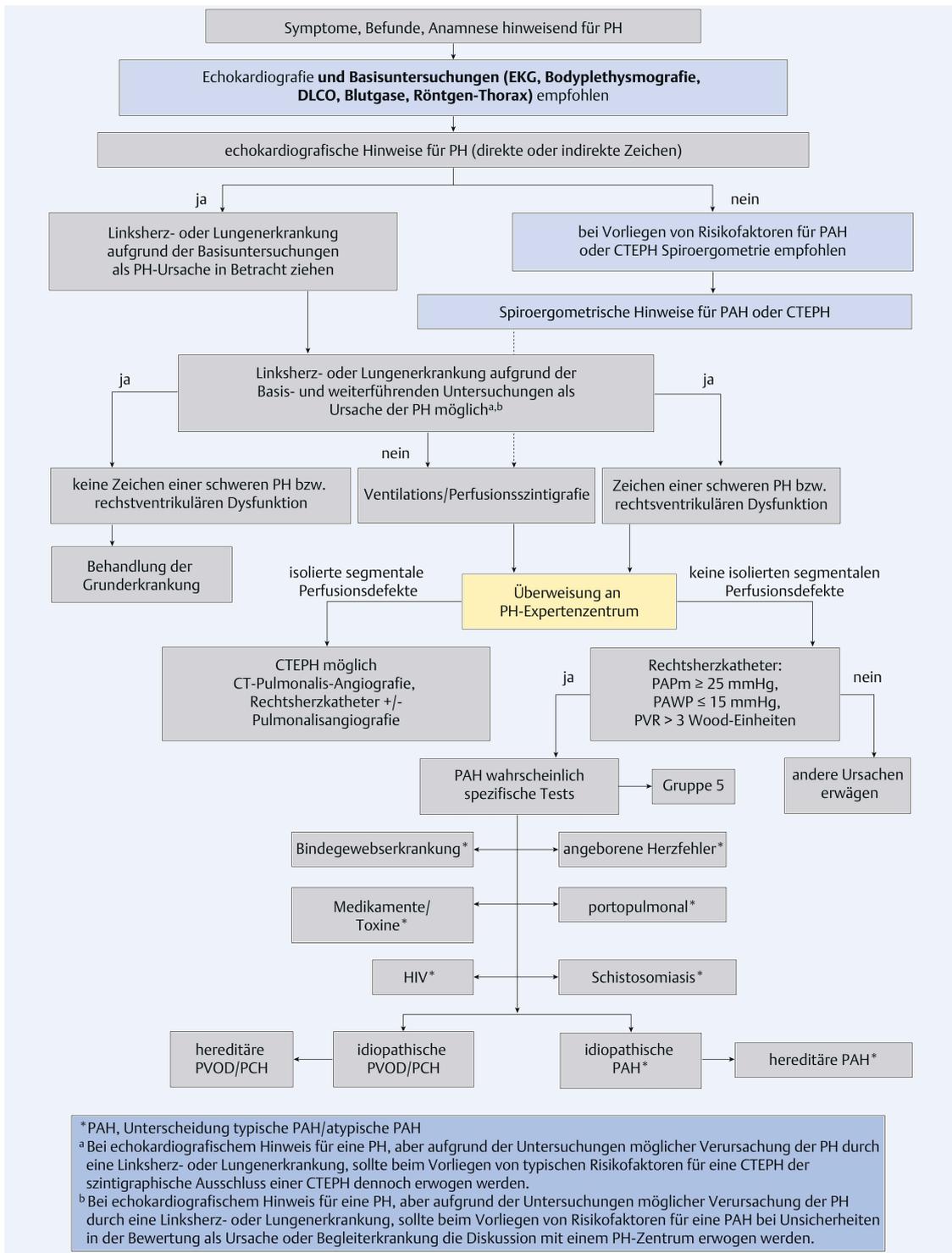


Abbildung 2: Vorgeschlagener diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie gemäß Kölner Konsensus Konferenz 2016 [150] nach Galie et al. [5], mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlags. CT: Computertomographie; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; EKG: Elektrokardiogramm; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PAPm: mittlerer pulmonal arterieller Druck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PCH: pulmonale

1 Einleitung

kapilläre Hämangiomatose; PH: pulmonale Hypertonie; PVOD: pulmonale veno-okklusive Erkrankung; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

Lungenfunktion und arterielle Blutgasanalyse

Die Lungenfunktionsdiagnostik und arterielle Blutgasanalyse (BGA) dienen vor allem zu differentialdiagnostischen Zwecken und können helfen, zu Grunde liegende Atemwegs- oder parenchymatöse Lungenerkrankungen zu identifizieren [150, 152].

Je nach Krankheitsstadium haben beispielsweise Patienten mit PAH leichte bis mittelschwere Einschränkungen des Lungenvolumens in der Bodyplethysmographie sowie eine reduzierte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) [5].

Verminderte Werte des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ($p\text{CO}_2$) deuten eine Hyperventilation an. Diese kann einerseits bei Patienten mit Angst- und Panikstörungen vorliegen [153], andererseits aber auch bei PAH und CTEPH auftreten [154, 155]. Erhöhte $p\text{CO}_2$ -Werte weisen auf eine alveoläre Hypoventilation hin [154]. Die BGA kommt vor allem in Kombination mit Belastungstests wie der Spiroergometrie und dem 6MWD zum Einsatz, da hier der Nachweis einer Hypoxämie durch Abfall der Sauerstoff (O_2)-Sättigung und/oder des Sauerstoffpartialdrucks ($p\text{O}_2$) sensitiver ist [156, 157].

Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie ist eine nichtinvasive Untersuchung mit hoher Sensitivität und Spezifität und soll, laut Leitlinien, bei klinischem Verdacht auf PH durchgeführt werden [5, 151]. Allerdings können eine gut kompensierte oder latente PH in 10 % der Diagnose entgehen [151, 158]. Es besteht eine große Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers, außerdem schränken vorliegende Lungenerkrankungen die Aussagekraft der transthorakalen Echokardiographie stark ein [159, 160]. Die transthorakale Echokardiographie kann Hinweise sowohl auf eine Linksherz- als auch auf eine Rechtsherzerkrankung zeigen. Zeichen einer PH sind eine Dilatation von rechtem Vorhof und Kammer, Flussauffälligkeiten im rechtsventrikulären Ausflusstrakt und, als Zeichen der Rechtsherzhypertrophie, ein erhöhter Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und Vorhof [157]. Daher werden für die PH-Diagnostik vor allem die hämodynamischen Parameter des rechten Herzens untersucht: für die Bestimmung des systolischen pulmonal arteriellen Drucks (sPAP), der ohne Vorliegen einer Pulmonalklappeninsuffizienz dem

1 Einleitung

systolischen rechtsventrikulärem Druck entspricht, wird bei vorliegender Trikuspidalklappeninsuffizienz die maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (V_{max}) gemessen und kann durch Einsetzen in die vereinfachte Bernoulli-Gleichung (vgl. Formel 3) zusammen mit dem systolischen Druckgradienten zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel sowie Addition des rechtsatrialen Druckes abgeschätzt werden (siehe Abbildung 3 nach Rosenkranz et al. [161]). Eine PH wird bei einem sPAP ≥ 35 mmHg angenommen [161].

Formel 3: vereinfachte Bernoulli-Gleichung. ΔP : Druckgradient; V_{max} : maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit.

$$\Delta P = 4 \times V_{max}^2$$

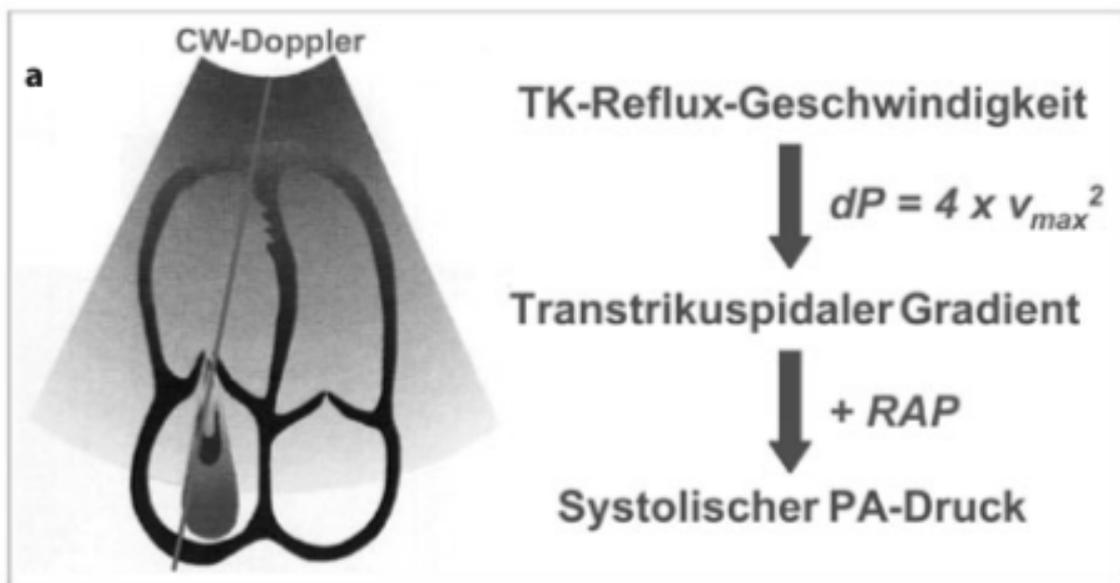


Abbildung 3: Abschätzung des systolischen pulmonal arteriellen Drucks mit Continuous-wave-Doppler bei Trikuspidalklappeninsuffizienz in der transthorakalen Echokardiographie nach Rosenkranz et al. [161], mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags. CW-Doppler: Continuous-wave-Doppler; dP: Druckgradient; PA-Druck: pulmonal arterieller Druck; RAP: rechtsatrialer Druck; TK-Reflux-Geschwindigkeit: Trikuspidalklappen-Reflux-Geschwindigkeit; V_{max} : maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit.

1 Einleitung

Als weiteres Maß zur Einschätzung der systolischen Funktion dient die tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), die die systolische Beweglichkeit der Trikuspidalklappenebene wiedergibt [151]. Zusätzlich werden als prognostische Marker der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex (LVEI; ungünstig $> 1,7$), die Größe des rechten Vorhofs (RA-Größe; ungünstig $> 27\text{cm}^2$) sowie der Tei-Index (ungünstig $> 0,83$, Formel 4), mit dem unabhängig von der Ventrikelgeometrie eine Aussage über die globale Herzfunktion getroffen werden kann, erhoben [152, 162-164].

Formel 4: Tei-Index. ET: Ejektionszeit; ICT: isovolumetrische Kontraktionszeit; IRT: isovolumetrische Relaxationszeit.

$$Tei = (IRT + ICT) / ET$$

6-Minuten-Gehstest

Beim 6MWD wird die Strecke gemessen, die ein Patient innerhalb von 6 Minuten in eigenem Tempo auf ebener Strecke zurücklegen kann [165]. Vor und nach Belastung wird die subjektiv empfundene Dyspnoe und Erschöpfung anhand der Borg-Skala (vgl. Abbildung 4) erfragt [166]. Dieser Test dient zur Einschätzung der funktionellen Kapazität, eignet sich als intraindividueller Verlaufsparemeter und steht in Zusammenhang mit Prognose und Lebensqualität [154, 167]. Die Analyse der Blutgase am Ende der Belastung kann Hinweise auf die Ursache der Belastungsdyspnoe geben [154].

1 Einleitung



Abbildung 4: Borg-Dyspnoe- und -Erschöpfungs-Skala, modifiziert nach Kroidl et al. [168]; eigene Darstellung.

Spiroergometrie

Die Spiroergometrie (spirare (lat.) = atmen, ergon (griech.) = Arbeit, metron (griech.) = Maß) dient als nicht-invasive Untersuchung, vor allem zur Objektivierung der körperlichen Belastbarkeit sowie zur Hilfe differentialdiagnostischer Überlegungen bei Belastungsdyspnoe [156]. Besonders in der Frühdiagnostik der PH konnte gezeigt werden, dass durch spirometrische Untersuchung die Erkrankungen frühzeitig entdeckt werden und somit zeitnah einer entsprechenden Behandlung zugeführt werden können [169].

CTEPH-Patienten, die nicht durch eine transthorakale Echokardiographie erkannt werden, können mithilfe von einer Spiroergometrie detektiert werden [160]; so wird nun auch in den aktuellen Leitlinien empfohlen, bei entsprechender Symptomatik, klinischen Verdacht auf PAH oder CTEPH und unauffälliger transthorakaler Echokardiographie eine Spiroergometrie durchzuführen [150, 157]. Des Weiteren findet diese Methode Einsatz in der Verlaufsbeurteilung von Therapien und zur präoperativen Einschätzung vor Herztransplantationen und Lungenresektionen [156].

Für die Untersuchung gibt es zwei verschiedene Belastungsformen: entweder geht der Patient auf einem Laufband oder er tritt die Pedale eines Sitzergometers nach einem

1 Einleitung

bestimmten Protokoll. Es stehen verschiedene Protokolle zur Auswahl. Beim Rampenprotokoll wird die Last (in Watt) kontinuierlich bis zur tolerierten Maximalbelastung gesteigert, beim Stufenprotokoll erfolgt die Watterhöhung in festgelegten Zeitintervallen. Für den constant workrate test soll der Patient über mindestens sechs Minuten eine konstante Arbeit leisten, die in etwa im Bereich seiner Alltagsaktivität liegt, alternativ ca. 50 % bis 70 % der Maximalbelastung beträgt [156, 170].

Der Patient atmet dabei durch ein Mundstück, über welches bei jedem Atemzug Volumen und Stromstärke sowie in- und expiratorische Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentration gemessen werden können. Außerdem erfolgt eine Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und EKG sowie des Säure-Base-Haushalts und Laktats mittels BGA [166]. Zusätzliche errechnete Parameter sind nach Meyer et al.: Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$; im Folgenden VO_2), Kohlenstoffdioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$; im Folgenden VCO_2), Sauerstoffpuls, ventilatorische bzw. Atemäquivalente ($\dot{V}E/\dot{V}O_2, \dot{V}E/\dot{V}CO_2$; im Folgenden EQO_2 und $EQCO_2$), Respiratorischer Quotient (RER), alveolar-arterielle Partialdruckdifferenz für O_2 ($A - aDO_2$, im Folgenden $Aa-DO_2$) und Differenz zwischen arteriellen und endexpiratorischen CO_2 ($P_{(a-ET)}CO_2$) und Totraumventilation in Bezug auf das Atemzugvolumen (V_D/V_T) [166].

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in einer 9-Feldertafel nach Wasserman, beispielhaft in Abbildung 5 die 9-Feldertafel der Spiroergometrie einer gesunden Frau [171]. Anhand der Felder 1 und 7 lässt sich vor allem die Ventilation beurteilen, Felder 2, 3 und 5 liefern Informationen bezüglich Herz und Kreislauf und in den Feldern 9 und gegebenenfalls 6 lässt sich der Gasaustausch beurteilen [172].

1 Einleitung

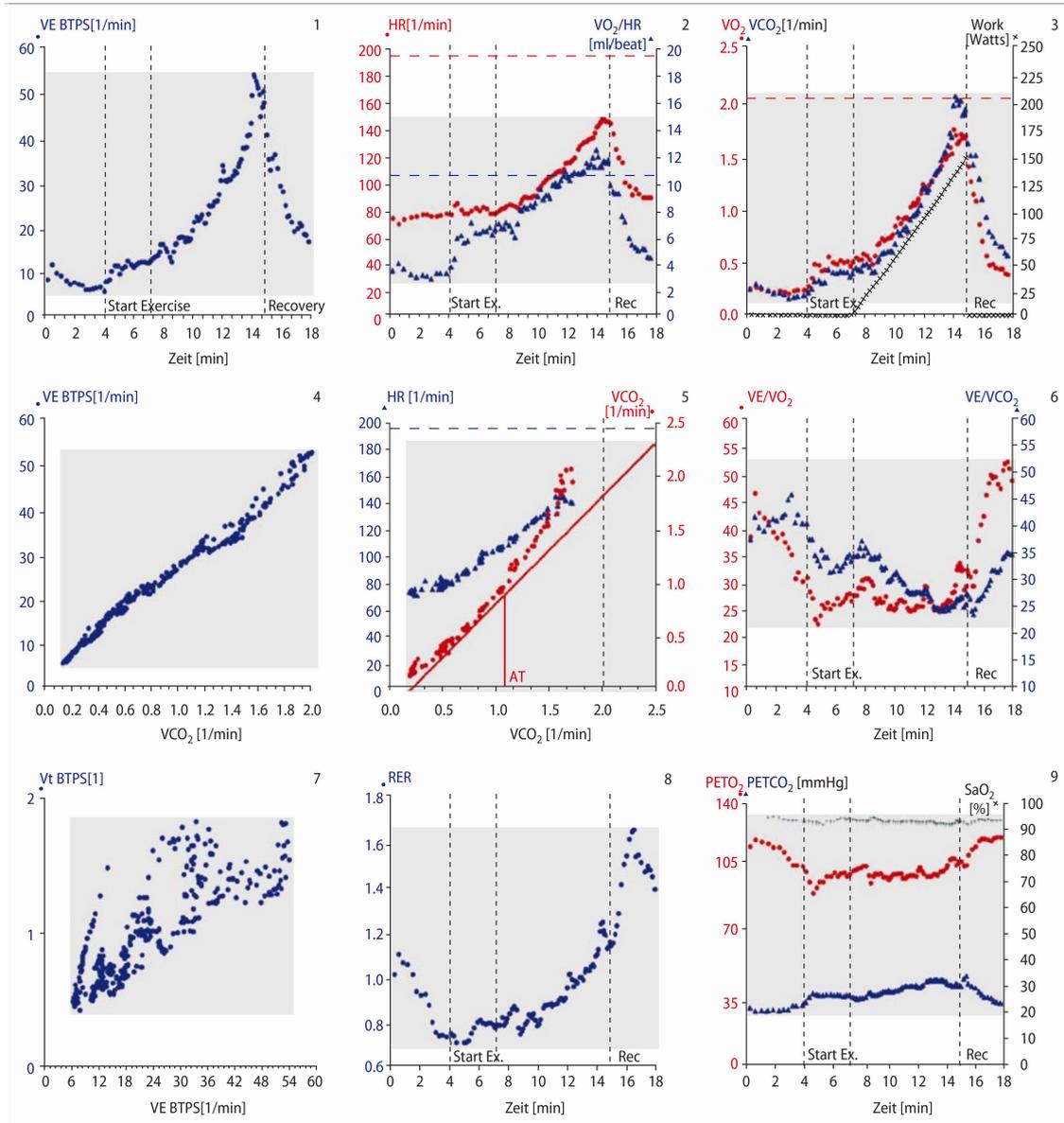


Abbildung 5: 9-Feldertafel nach Wasserman einer Spiroergometrie einer gesunden Frau [171] mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags. Beat: Herzschlag; Ex.: Belastung; HR: Herzfrequenz; PET CO₂: endexpiratorischer Partialdruck für Kohlendioxid; PET O₂: endexpiratorischer Partialdruck für Sauerstoff; Rec: Erholung; RER: Respiratorischer Quotient; SaO₂: Sauerstoffsättigung; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; VE BTPS: Minutenventilation; VE/VCO₂: Kohlendioxidabgabe bezogen auf die Ventilation; VE/VO₂: Sauerstoffaufnahme bezogen auf die Ventilation; VO₂: Sauerstoffaufnahme; Vt BTPS: Atemzugvolumen; W: Watt.

Thorax-Computertomographie

Mit einer Computertomographie (CT) des Thorax kann man zum einen, mit einer Sensitivität von 65 - 70 %, durch Kontrastmittel eine CTEPH in den Segmentarterien darstellen und andererseits interstitielle Lungenerkrankungen und ein Lungenemphysem ausschließen. Während bei einer PAH keine Auffälligkeiten zu erwarten sind, lassen sich bei einer CTEPH eine Mosaikperfusion und bei interstitiellen Lungenerkrankungen scharf begrenzte milchglasartige Trübungen und retikuläre Muster von Lungengerüstveränderungen erkennen [151]. Auch zur Detektion einer PVOD ist eine CT des Thorax nützlich [150].

Ventilations-Perfusions-Szintigraphie

Liegt eine PH vor, sollte, um eine kurativ behandelbare CTEPH endgültig auszuschließen oder zu sichern, vor Therapiebeginn eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Szintigraphie) durchgeführt werden, da diese im Vergleich zur CT-Angiographie eine höhere Sensitivität bezüglich CTEPH aufweist [173]. Liegen keine Veränderungen in der V/Q-Szintigraphie vor, wie beispielsweise meist bei PAH-Patienten, kann eine CTEPH mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, bei typischen Veränderungen jedoch auch mit einer Sensitivität von 90 - 100 % gesichert werden [152]. Neben CTEPH kann auch eine PVOD zu Perfusionsausfällen führen [152].

Rechtsherzkatheter

Besteht, nach durchgeführter nicht-invasiver Diagnostik, der Verdacht auf eine PH ist eine Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter indiziert [12]. Es sollten der pulmonal arterielle Druck (PA-Druck; systolisch, diastolisch, Mitteldruck), PAWP, rechtsventrikulärer Druck (systolisch, enddiastolisch), rechtsatrialer Druck (RAP), TPG, Herzzeitvolumen (HZV) und PVR gemessen bzw. errechnet werden [12]. In einer retrospektiven Untersuchung wurde festgestellt, dass die Rechtsherzkatheteruntersuchung, vor allem in Bezug auf die Messung des mPAP, der Schätzung mittels transthorakalen Echokardiographie weit überlegen ist [158].

1.2 Hyperventilation

1.2.1 Definition und Begriffsklärung

Hyperventilation definiert sich laut Silbernagl et al. [174] über eine CO₂-Abatmung, die die CO₂-Produktion übersteigt, sodass der arterielle pCO₂-Spiegel im Vergleich zu den Normwerten abfällt. Weiter kann man die Hyperventilation in akut und chronisch einteilen. Die akute Hyperventilation zeichnet sich durch ein gesteigertes inadäquates Atemminutenvolumen aus, welches zu einer respiratorischen Alkalose führt, die in der Akutsituation nicht metabolisch ausgeglichen werden kann [175]. Im Gegensatz dazu besteht bei der chronischen Hyperventilation ausreichend Zeit für einen Ausgleich metabolischerseits [175]. Die chronische Hyperventilation lässt sich weiter in eine chronisch-rezidivierende (mehrere Hyperventilationsattacken während eines Monats) und eine chronisch-persistierende Form (permanent erniedrigte arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdrücke) differenzieren [176]. Der Begriff Hyperventilationssyndrom wurde erstmals 1938 verwendet um Patienten zu beschreiben, die somatische Symptome sowohl der Hypokapnie als auch Begleitsymptomatik von Angst zeigten [177]. Von Netter et al. [178] wird das Hyperventilationssyndrom heute als Hypokapnie, also der Abfall des pCO₂-Spiegels unter 40 mmHg durch ein gesteigertes Atemminutenvolumen, definiert.

Eine Hyperventilation kann physiologisch oder organisch als Ausdruck eines Bedarfs des menschlichen Körpers bedingt sein. Die organisch bedingte Hyperventilation lässt sich weiter differenzieren in die pulmonal-vaskuläre Hyperventilation im Rahmen einer PH [175], hier im speziellen die pulmonal-vaskuläre Hyperventilation durch PAH und CTEPH, sowie in die nicht pulmonal-vaskulär assoziierte Hyperventilation, z.B. im Rahmen einer kardialen Erkrankung oder einer anderen pulmonalen Erkrankung wie Asthma bronchiale [175]. Hiervon abzugrenzen ist die nicht-organisch bedingte Hyperventilation, vor allem im Rahmen psychosozialer Probleme, welche zudem eine Nicht-Bedarfshyperventilation darstellt [175].

1.2.2 Epidemiologie

Epidemiologische Daten sind rar und durch fehlenden Goldstandard in der Diagnostik schwer zu erheben [179]. Lum et al. stellten in den 1970er Jahren die These auf, dass

nicht wie erwartet „schwache Frauen“ den Hauptanteil der Patienten ausmachen, sondern sich die Häufigkeit in etwa gleich auf beide Geschlechter aufteilen lässt [180]. In anderen Veröffentlichungen wird von zwei- bis viermal häufiger betroffenen Frauen gesprochen, vor allem in den Fällen, in denen eine psychogene Ursache zu Grunde lag [181, 182]. Die Inzidenzangaben reichen von 6 % - 11 %, die Mehrheit der Fälle betrifft Patienten im dritten und vierten Lebensjahrzent, allerdings kann eine Hyperventilation in jedem Alter auftreten [181]. Thomas et al. schätzen die Prävalenz des Hyperventilationssyndroms auf 6 % - 10 % in der Allgemeinbevölkerung und auf bis zu 29 % bei Asthma-Patienten [183, 184].

1.2.3 Ätiologie

Prinzipiell können die Ursachen der Hyperventilation in zwei Kategorien eingeteilt werden: physiologisch-organisch und psychogen-emotional. Laut Netter et al. ist die Hyperventilation eine, oftmals psychisch bedingte, unregelmäßige „Ruheatmung“, bei der die Frequenz und das Atemzugvolumen im Mittel gesteigert sind, ohne zugrundeliegende organische Ursache [178]. In einer Studie aus den 1950er Jahren wurde bei 65 % von über 600 eingeschlossenen Patienten eine solitäre-psychogene Ursache gefunden und lediglich bei 4 % eine rein organische; bei den restlichen Patienten lag eine Kombination aus beidem vor [182]. Häufigste organische Ursache der Hyperventilation sind Lungenerkrankungen [176], zum Beispiel können dies Asthma bronchiale, Lungenarterienembolie, interstitielle Lungenerkrankungen sowie die PH sein [175]. Als weitere organische Faktoren sind die Herzinsuffizienz und Erkrankungen des zentralen Nervensystems mit Beeinflussung der Atmung zu nennen. Als psychische Ursachen kommen Aufregung, Panik, Ängste und Depressionen in Frage. Schmerzen können ebenfalls eine Hyperventilation auslösen, diese können sowohl physischer als auch psychischer Genese sein [175, 176]. Physiologisch können Höhengaufenthalte, Fieber sowie eine Schwangerschaft einer Hyperventilation zu Grunde liegen [176].

In der aktuell gültigen Version der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) wird das Hyperventilationssyndrom als somatoforme autonome Funktionsstörung des respiratorischen Systems (F45.33) eingeteilt [185], vgl. Tabelle 6 und Tabelle 7.

1 Einleitung

Tabelle 6: Psychische Störungen und Verhaltensstörungen nach ICD-10 [186]; eigene Darstellung. ICD: internationale Klassifikation der Krankheiten.

ICD-Code	Bezeichnung
F00-F09	Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen
F10-F19	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
F20-F29	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen
F30-F39	Affektive Störungen
F40-F48	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen
F40	- Phobische Störungen
F41	- Andere Angststörungen
F42	- Zwangsstörungen
F43	- Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen
F44	- Dissoziative Störungen (Konversionsstörungen)
F45	- Somatoforme Störungen
F48	- Andere neurotische Störungen
F50-F59	Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren
F60-F69	Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
F70-F79	Intelligenzstörung
F80-F89	Entwicklungsstörungen
F90-F98	Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
F99-F99	Nicht näher bezeichnete psychische Störungen

1 Einleitung

Tabelle 7: Somatoforme Störungen nach ICD-10 [186]; eigene Darstellung. ICD: internationale Klassifikation der Krankheiten.

ICD-Code	Bezeichnung
F45.0	Somatisierungsstörung
F45.1	Undifferenzierte Somatisierungsstörung
F45.2	Hypochondrische Störung
F45.3	Somatoforme autonome Funktionsstörung
F45.30	- Herz und Kreislaufsystem
F45.31	- Oberes Verdauungssystem
F45.32	- Unteres Verdauungssystem
F45.33	- Atmungssystem
F45.34	- Urogenitalsystem
F45.37	- Mehrere Organe und Systeme
F45.38	- Sonstige Organe und Systeme
F45.39	- Nicht näher bezeichnetes Organ oder System
F45.4	Anhaltende Schmerzstörung
F45.40	- Anhaltende somatoforme Schmerzstörung
F45.41	- Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren
F45.8	Sonstige somatoforme Störung
F48	Andere neurotische Störungen

1.2.4 Pathophysiologie

Durch eine Stimulation des Atemzentrums, beispielsweise durch psychischen Stress oder indirekt durch eine Hypoxie, kommt es zu einer Hyperventilation [186]. Patienten, die hyperventilieren, haben einen veränderten Atemtypus. Im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen, die vor allem mit dem Zwerchfell atmen, verwenden Hyperventilationspatienten hauptsächlich den Thorax und haben allein durch diesen diversen Atemmechanismus häufig einen pCO₂-Spiegel unter 40 mmHg, auch in der anfallsfreien Zeit [185]. Eine hohe Atemfrequenz mit inspiratorischer Verschiebung der Atemruhepause führt zu einer inadäquat hohen alveolären Ventilation und einer vermehrten Abat-

1 Einleitung

mung von CO_2 , welche eine Hypokapnie zur Folge hat [185, 186]. Neben der Hypokapnie lässt sich auch eine Erhöhung des pH-Wertes (Formel 5) in der BGA feststellen, denn durch den sinkende pCO_2 -Spiegel und der damit einhergehenden geringeren Bildung von Kohlensäure (H_2CO_3) kommt es zu einem Abfall der Konzentrationen von Oxoniumionen (H^+) und Bicarbonat (HCO_3^- , im Folgenden HCO_3) [186]. Normalerweise liegt der pH-Wert im menschlichen Blut zwischen 7,37 und 7,43, was einer H^+ -Konzentration von circa $0,04 \mu\text{mol/l}$ entspricht. Bei einem Abfall des pH-Wertes unter 7,37 spricht man von einer Azidose, bei einem Anstieg über 7,43 von einer Alkalose [187]. Im Falle der Hyperventilation kommt es zu einer respiratorisch bedingten Alkalose [175]. Um dieser entgegenzuwirken setzen im menschlichen Körper Kompensationsmechanismen ein. Es kommt zu einer verstärkten renalen Sekretion von HCO_3 sowie zu einer vermehrten Laktatbildung durch eine gesteigerte Glykolyse [187]. Bei anhaltender Hyperventilation verbleiben der pCO_2 -Spiegel sowie der HCO_3 -Spiegel auf einem niedrigen Niveau, während sich der pH-Wert und die Durchblutung des Gehirns annähernd normalisieren. Es genügen wenige tiefe Atemzüge pro Stunde, um diesen Zustand auf unbestimmte Zeit bei einer Person, die chronisch hyperventiliert, aufrecht zu erhalten. Dies stellt eine gefährliche Situation dar, denn bereits eine minimale Steigerung der Atemtätigkeit kann durch eine akute Hypokapnie wieder zu einer Alkalose führen [153].

Formel 5: pH-Wert. $[\text{H}^+]$: Oxoniumionenkonzentration; log: Logarithmus.

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$$

Auch schwere Arbeit kann zu einer Hyperventilation führen. Während eine leichte Belastung lediglich eine bedarfsgerechte Hyperpnoe mit einem proportionalen Anstieg des Atemminutenvolumens bis zur anaeroben Schwelle, durch einen metabolischen Antrieb aus der arbeitenden Muskulatur, verursacht, bei der der Säure-Basen-Status unbeeinträchtigt bleibt und anfallendes CO_2 über die Lunge abgeatmet werden kann, kommt es oberhalb der anaeroben Schwelle zur Hyperventilation. Vermehrte Laktat- und Protonenbildung durch anaerobe Glykolyse in der Muskulatur führen zu einer metabolischen Azidose, der, durch eine gesteigerte Ventilation mit überproportionalem Anstieg des Atemminutenvolumens, entgegengewirkt werden soll. In Ruhe liegt die Laktatkonzentration im Blut bei ca. $1 - 2 \text{ mmol/l}$, diese kann durch schwere oder erschöpfende Arbeit auf bis zu 20 mmol/l ansteigen, bei trainierten Sportlern kann der pH-Wert dadurch bis auf $6,8$ abfallen. Auch emotionale Belastungen und mentale Arbeit können so eine psychogene Hyperventilation zur Folge haben [187].

1.2.5 Klinische Präsentation

Aufgrund der respiratorischen Alkalose kommt es zu einer geringeren O₂-Dissoziation von Hämoglobin (Bohr-Effekt) und zu einem Ionen-Ungleichgewicht an biologischen Membranen, welches funktionelle Störungen an vielen Organen verursachen kann [175]. Viele Patienten berichten über intermittierende Atemnot und beklagen „nicht richtig durchatmen zu können“. In den meisten Fällen tritt dieses Gefühl der Dyspnoe in Ruhe und nur selten während oder nach Belastungen auf. Zusätzlich sind häufiges Gähnen und Seufzen bei diesen Patienten auffällig [176, 185]. Viele Patienten beklagen Thoraxschmerzen und Palpitationen sowie verschiedenste gastrointestinale Symptome durch eine begleitende Aerophagie [185]. Oftmals werden vor allem die Brustschmerzen als kardiale Symptome vom Patienten fehlgedeutet, was einen Teufelskreis aus ansteigender Ängstlichkeit, Panik und vermehrter Hyperventilation (vgl. Abbildung 6) in Gang setzen kann [177]. Aufgrund der Hypokapnie kommt es weiterhin zu einer Vasokonstriktion und Minderperfusion des Gehirns, wodurch sich zerebrale Symptome wie Schwindel, Sehstörungen und Bewusstseinsstrübung erklären lassen [176, 187]. Außerdem berichten Patienten über vegetative und psychische Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit und Reizbarkeit sowie vermehrtes Schwitzen, häufiger Harndrang und kalte Akren [185].

Die Hyperreagibilität der peripheren Nerven, die für die typischen Symptome einer akuten Hyperventilation wie Parästhesien und tetanische Fingerkrämpfe verantwortlich ist, scheint auch direkt durch Hypokapnie und respiratorische Alkalose bedingt zu sein und nicht wie lange angenommen, Folge eines erniedrigten Spiegels des ionisierten Calciums. Dieses fällt erst nach mehrstündiger Hyperventilation ab, während die genannten Symptome bereits 20–30 Sekunden nach Beginn der Hyperventilation zu beobachten sind [176].

1.2.6 Diagnostik

Die Diagnose einer akuten Hyperventilation stellt in den wenigsten Fällen ein Problem dar. Häufig steht die Diagnose nach Anamnese und klinischer Untersuchung fest. Als typische Patienten einer akuten Hyperventilation gelten jüngere Patienten mit schneller Atmung, akralen und perioralen Parästhesien, mit Schwindel und Tachykardie. Kann man dann zum Beschwerdezeitpunkt in der arteriellen BGA eine Hypokapnie (pCO₂-

Spiegel ↓), eine Hyperoxämie (pO_2 -Spiegel ↑) sowie eine respiratorische Alkalose feststellen, zählt dies als Beweis für eine Hyperventilation [175, 176].

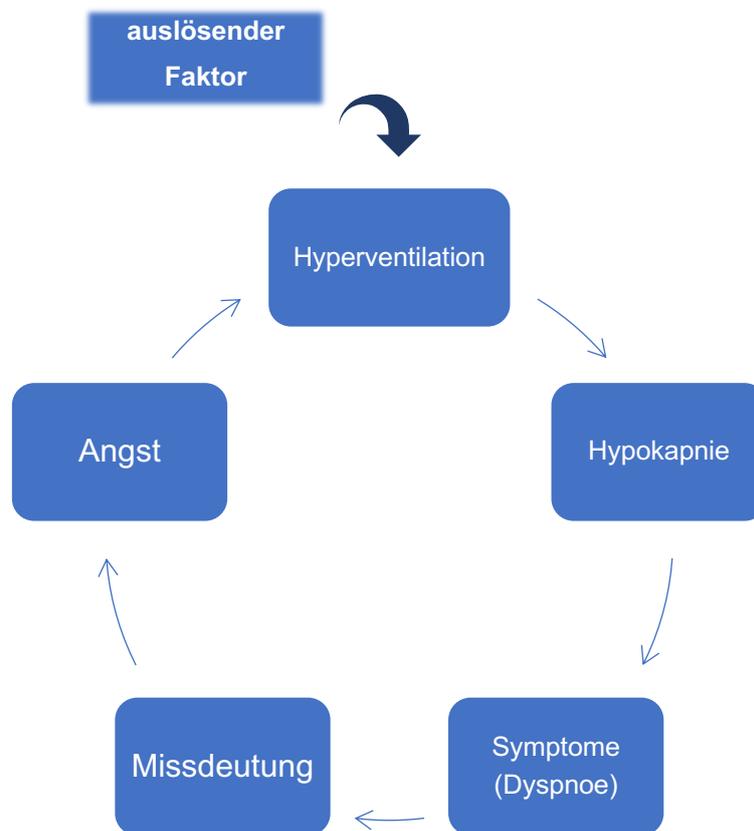


Abbildung 6: Teufelskreis der Hyperventilation; eigene Darstellung.

Bei der chronischen Hyperventilation ist es allerdings komplizierter. Die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sind nur mäßig verändert, die Alkalose ist meist metabolisch kompensiert [175]. Akute Attacken gibt es nur in Ausnahmefällen, die Symptome sind unspezifisch und nicht direkt Hinweis auf eine Hyperventilation. Im Hyperventilationsversuch sind die Beschwerden nur selten reproduzierbar, da eine Gewöhnung und eine Kompensation der chronischen respiratorischen Alkalose vorliegt [185]. Allerdings darf, nur aufgrund einer Abwesenheit von sichtbar erhöhter Atemtätigkeit, eine Hyperventilation nicht ausgeschlossen werden, denn nur 10 % der Patienten mit chronischer Hyperventilation weisen eine gesteigerte Atemtätigkeit auf. Dagegen beklagt diese

1 Einleitung

Patientengruppe oft schon bei minimaler körperlicher Belastung Atemnot [188]. Kinnula et al. [189] machten die Feststellung, dass Patienten mit Hyperventilationssyndrom erhöhte Atemäquivalente unter Belastung aufweisen, sodass die Möglichkeit besteht, eine Diagnose auch weniger invasiv als durch eine arterielle BGA zu beweisen. Zur Abklärung eines Verdachts auf Hyperventilation sowie zur Quantifizierung der Symptomatik wurde von einer Studiengruppe in den Niederlanden der Nijmwegen-Fragebogen entwickelt. Dieser besteht aus 16 Fragen zur Symptomatik der Patienten: sieben Fragen beziehen sich auf respiratorische Symptome, vier Fragen auf die exzessive Ventilation und fünf Fragen konzentrieren sich auf Symptome des zentralen Nervensystems, die durch die Hypokapnie ausgelöst werden [190].

Die Leitlinien verlangen folgende Kriterien für die Diagnosestellung einer somatoformen autonomen Funktionsstörung (F45.3) nach ICD-10, als welche die Hyperventilation dort eingeordnet wird [185]:

- Hartnäckige und störende Symptome der vegetativen Stimulation, zum Beispiel Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Erröten.
- Zusätzliche subjektive Symptome, bezogen auf ein bestimmtes Organ oder System.
- Intensive und quälende Beschäftigung mit der Möglichkeit einer ernsthaften, aber oft nicht näher bezeichneten Erkrankung des genannten Organs oder Organsystems; diese Beschäftigung wird auch nach wiederholten Erklärungen und Versicherungen der Ärzte nicht aufgegeben.
- Kein Anhalt für eine eindeutige Störung der Struktur oder Funktion des betroffenen Systems oder Organs.

1.2.7 Hyperventilation und Panik

Aufgrund der Symptomähnlichkeit von akuter Hyperventilation und Panik wurde die These aufgestellt, Patienten mit Panikstörung seien chronische Hyperventilierer, die durch eine akute Hyperventilation in Stresssituationen in eine hypokapnische Alkalose abrutschen [153]. Es konnte eine gewisse Überschneidung einiger Symptome zwischen Hyperventilation und Panikstörung festgestellt werden, jedoch entwickelten die Patienten normalerweise keine respiratorische Alkalose [191]. In einigen Studien konnten signifikant niedrigere Werte des $p\text{CO}_2$ -Spiegels in Ruhe oder des endtidalen CO_2 -Spiegels

1 Einleitung

von Patienten mit Panikstörung gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv festgestellt werden, was die These einer chronischen Hyperventilation der Panik-Patienten unterstützt [153, 192-194].

In Studien konnte festgestellt werden, dass bei Patienten, die vorher schon Panikattacken hatten, mittels Laktatinfusionen erneute Attacken ausgelöst werden können, die den spontan auftretenden Attacken entsprechen [153, 195, 196]. Hierbei sah man sinkende $p\text{CO}_2$ -Werte sowohl im Patienten- als auch im Kontrollkollektiv [197, 198]. Bei den Patienten, die durch die Intervention eine akute Panikattacke entwickelten, konnten höhere Laktatwerte im Blut gemessen werden als bei denen ohne Panikattacke und bei der Kontrollgruppe, was für eine Hyperventilation derer mit akuter Attacke sprechen könnte [192, 199]. Kinnula et al. stellten fest, dass sich Patienten mit chronischer Hyperventilation anhand erhöhter Atemäquivalente in der Spiroergometrie aufgrund von gesteigerter alveolarer Ventilation von gesunden Kontrollpersonen unterscheiden lassen und dass die Atemäquivalente und die Werte der BGA eine indirekte Proportionalität zueinander aufweisen [189].

1.2.8 Hyperventilation und Lungenerkrankung

Viele respiratorische und andere organische Erkrankungen werden mit Hyperventilation in Verbindung gebracht. Bei Asthma-Patienten mit lediglich leichter bis mittlerer Einschränkung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) wurden Abfälle des $p\text{CO}_2$ -Spiegels bis auf 25 mmHg beobachtet; der Entstehungsmechanismus ist allerdings unklar [177]. Die Komorbidität zwischen Asthma und Panikstörungen ist besonders hoch, wobei die Hyperventilation die beiden Entitäten miteinander zu verbinden scheint, denn dieses Patientenkontingent weist häufig einen verminderten $p\text{CO}_2$ -Spiegel auf [200]. In verschiedenen Studien wurde ein hoher prozentualer Anteil an Asthma-Patienten entdeckt, bei denen initial die Diagnose eines Hyperventilationssyndroms gestellt wurde [201, 202]. Auch bei Patienten mit chronischer Bronchitis, Emphysem, Lungenfibrose sowie Pneumonie konnten hypokapnische Werte festgestellt werden. Unklar scheint das Verhalten des $p\text{CO}_2$ -Spiegels bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, hier wurden sowohl erhöhte, normale als auch erniedrigte Werte gemessen [177]. Hyperventilation und Hypokapnie, für gewöhnlich in Verbindung mit Hypoxämie, werden häufig auch durch eine Lungenembolie verursacht [203]. Patienten mit PH stellen sich oftmals mit Dyspnoe, Hyperventilation, Depression und Panikstörungen vor [204].

1.2.9 Therapie

Eine akute Hyperventilationsattacke kann meist durch eine beruhigende, empathische Intervention beendet werden. In Ausnahmefällen ist eine Rückatmung des abgeatmeten CO₂ mit Hilfe einer Plastik- oder Papiertüte, die über Mund und Nase gepresst wird, notwendig. Allerdings sollte hierbei darauf geachtet werden, die Angst des Patienten nicht noch zu intensivieren und so die Hyperventilation zu verschlimmern [176, 185]. Bei chronischer Hyperventilation sollten dem Patienten eindeutig, in einem ausführlichen Gespräch, der Zusammenhang zwischen seinen Beschwerden und seiner gesteigerten Atmung verdeutlicht werden. Häufig wird hier auch ein „therapeutischer Hyperventilationsversuch“ durchgeführt, um dies eindrücklich zu demonstrieren [176]. Zusätzlich sollten die Patienten eine Psychotherapie sowie eine physiotherapeutische Atemtherapie erhalten [175]. Hier sollen die Betroffenen erlernen, wie sie gezielt die Atmung verlangsamen können und wie man von der vorwiegend thorakalen Atmung zur Bauchatmung wechselt [188]. Einen Rückgang der Beschwerdesymptomatik erlangen über 60 % der Patienten mit Hyperventilationssyndrom durch Einnahme von Beta-Blockern [205]. Auch eine Therapie mit Benzodiazepinen führt zu einer vorübergehenden Besserung der Symptomatik, allerdings ist hierbei immer an die Gefahr einer Medikamentenabhängigkeit zu denken [176].

1.3 Fragestellung

Sowohl die PH also auch das Hyperventilationssyndrom präsentieren sich häufig mit unspezifischen und ähnlichen Symptomen, was oftmals eine Herausforderung für die Diagnosestellung darstellt und diese in vielen Fällen verzögert [130]. Zudem konnte eine Verbindung zwischen dem Vorliegen einer Depression und einem erhöhten Borg-Dyspnoe-Score mit Hyperventilation bei Patienten mit PAH, aber vor allem bei Patienten mit CTEPH nachgewiesen werden [206], welche die Differenzierung von pulmonal-vaskulär bedingter Hyperventilation gegenüber „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ weiter erschwert.

Der Versuch der provozierten Hyperventilation zum Nachweis eines chronischen Hyperventilationssyndroms weist nur eine geringe Sensitivität und Spezifität auf [207].

Auch die Echokardiographie stößt, vor allem bei Vorliegen von Lungenerkrankungen, als diagnostische Methode zur Detektion einer PH an ihre Grenzen [158]. Zur Differenzierung bleibt die invasive Rechtsherzkatheterisierung mit Bestimmung des mPAP.

Es stellt sich die Frage, ob mittels weniger invasiver Methoden, zum Beispiel anhand einfacher Belastungstests, eine Entscheidung getroffen werden kann, bei welchen Patientengruppen keine weitere invasive Diagnostik indiziert ist.

In Fällen, in denen die gewöhnlichen Tests zur Ursachenforschung der Atemstörung keinen spezifischen Hinweis geben, kann die Spiroergometrie durch Analyse der kardiopulmonalen Reserve helfen, eine Erklärung zu finden [179].

Bereits für verschiedene PH-Entitäten konnte ein diagnostischer Nutzen von Belastungsuntersuchungen nachgewiesen werden. So zeigten Guazzi et al. [208], dass die Spiroergometrie in der PH Gruppe 2 nicht nur prognostische Hinweise liefern kann. Schwaiblmair et al. [209] konnten die Nützlichkeit einer Spiroergometrie in der Früherkennung der belastungsinduzierten PAH aufzeigen.

Sowohl ein reduzierter $p\text{CO}_2$ -Spiegel im Blut als auch spiroergometrische Parameter, wie ein reduzierter endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck ($P_{\text{ET-CO}_2}$), erhöhte Atemäquivalente (EQO_2 , EQCO_2), ein erhöhter $V_E/V\text{CO}_2$ (CO_2 -Abgabe, bezogen auf die Ventilations)slope, erhöhte Aa-DO_2 und $P_{(\text{a-ET})\text{CO}_2}$ können auf eine CTEPH und PAH hinweisen und sind Ausdruck einer Hyperventilation, ineffektiven Ventilation und Gasaustauschstörung [210].

1 Einleitung

In dieser Arbeit sollte eine retrospektive vergleichende Analyse der Spiroergometrie-Daten von Patienten mit pulmonal-vaskulär assoziierter Hyperventilation bei PAH und CTEPH und Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ durchgeführt werden.

Es sollten optimale Cut-off-Werte und die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten zur Differenzierung zwischen pulmonal-vaskulär assoziierter Hyperventilation und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ermittelt werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Für diese Arbeit erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von Patienten, die sich im Zeitraum von November 2005 bis September 2016 in der Sprechstunde für PH der Missioklinik Würzburg zur Abklärung einer PH vorstellten. Es wurden alle Patienten ausgewählt, die in der BGA vor Belastung einen $p\text{CO}_2$ -Spiegel ≤ 36 mmHg aufwiesen und bei denen nach Komplettierung der Untersuchungen die Diagnosen PAH, CTEPH oder „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ feststanden. Der $p\text{CO}_2$ -Wert wurde in Anlehnung an die Ruhe-BGA eines Kontrollkollektivs von Hoepfer et al. [155] gewählt. Diese Kontrollgruppe wies einen $p\text{CO}_2$ -Spiegel von $32 \text{ mmHg} \pm 4 \text{ mmHg}$ auf. In weiteren Studien [206, 211] konnten vor allem die PAH-Kollektive bei einem $p\text{CO}_2$ -Wert von 36 mmHg gut von anderen Gruppen differenziert werden.

In die Beurteilung wurden Daten aus Spiroergometrie, Echokardiographie, Bodyplethysmographie, 6MWD, Rechtsherzkatheter, BGA sowie die allgemeinen demographischen Angaben und klinische Parameter einbezogen.

Von den insgesamt 244 Patienten war zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht bei allen eine komplette Spiroergometriediagnostik erfolgt, sodass 174 Patienten in die Auswertung eingingen. Aufgrund der Zusammenschau der Diagnostik wurde nach Durchlaufen der Leitlinien-konformen kompletten Lungenhochdruck-Diagnostik inklusive Rechtsherzkatheteruntersuchung bei 64 Patienten eine PAH diagnostiziert, bei 46 der Vorstelligen wurde nach Durchlaufen der Leitlinien-konformen kompletten Lungenhochdruck-Diagnostik inklusive Rechtsherzkatheteruntersuchung, V/Q-Szintigraphie bzw. CT und Pulmonalis-Angiographie eine CTEPH festgelegt, vgl. Abbildung 7. Patienten mit einer chronisch thromboembolischen Lungenerkrankung wurden nicht ausgeschlossen, fielen jedoch aufgrund zu hoher $p\text{CO}_2$ -Werte in der Ruhe-BGA aus der Analyse.

Als Kontrollkollektiv dienten 64 Patienten, die sich ebenfalls mit Dyspnoe zur Abklärung vorstellten und die gleichfalls einen $p\text{CO}_2$ -Spiegel $\leq 36,0$ mmHg in der BGA vor dem 6MWD bei Erstvorstellung in der Sprechstunde zeigten, eine PH aber mittels invasiver Abklärung durch Rechtsherzkatheteruntersuchung ausgeschlossen werden konnte, eine Szintigraphie thromboembolische Perfusionsdefekte ausschließen ließ sowie zudem die Leitlinien-konforme Diagnostik auch keine anderen organischen Ursachen nachweisen

ließ. In der Regel erfolgte zudem eine psychiatrische Beurteilung. Bei 11 Patienten des Kontrollkollektivs konnte deshalb, von einer psychogenen Ursache bzw. psychogenen Beteiligung der Hyperventilation ausgegangen werden.

2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten für die Auswertung der Daten im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfüllt sein:

- Volljährigkeit
- $p\text{CO}_2$ -Spiegel $\leq 36,0$ mmHg in der Ruhe-BGA vor dem 6MWD bei Erstvorstellung
- Vorliegen eines kompletten Untersuchungsdatensatz der Spiroergometrie in der Datenbank
- Vorliegen einer PAH, CTEPH bzw. Ausschluss einer PH nach gängigen Leitlinien [150]

2.1.2 Ausschlusskriterien

Bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien erfolgte der Ausschluss aus der Datenerhebung:

- $p\text{CO}_2$ -Spiegel $> 36,0$ mmHg in der Ruhe-BGA vor dem 6MWD bei Erstvorstellung
- Andere Ätiologie der PH als PAH oder CTEPH
- Vorliegen einer anderen organischen Ursache der Hyperventilation
- Spiroergometrie nicht komplett auswertbar, da Abbruch der Untersuchung vor Erreichen der anaeroben Schwelle

2.2 Erhobene Daten und Untersuchungsmethoden

Die nachfolgend aufgeführten Untersuchungen wurden alle zur differentialdiagnostischen Abklärung bei Patienten mit unklarer Belastungsdyspnoe nach aktuellen Leitlinien gemäß ESC/ERS zur PH durchgeführt [5, 150].

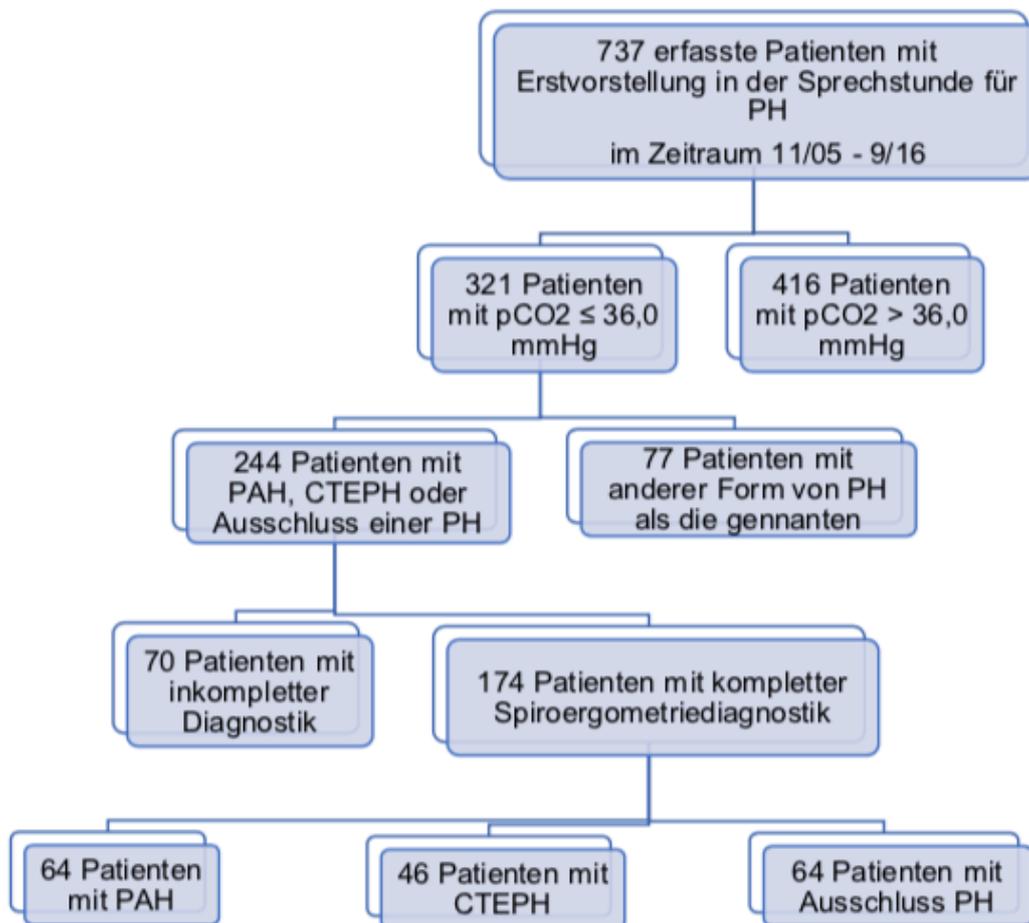


Abbildung 7: Darstellung des Patientenkollektivs; eigene Darstellung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; PH: pulmonale Hypertonie.

2.2.1 Anthropometrische Daten

Bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik zur Abklärung einer PH wurden folgende demographische Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI, Formel 6); zusätzlich wurden die Patienten nach körperlichen Beschwerden zur Einteilung in die WHO-Funktionsklassen befragt.

Formel 6: Body mass index (BMI).

$$BMI = \text{Gewicht} / \text{Körpergröße}^2 \quad [\text{kg}/\text{m}^2]$$

2.2.2 Blutgasanalyse, 6-Minuten-Gehtest, Borg-Dyspnoe-Skala, Borg-Erschöpfungs-Skala

Mittels Blutgasanalysator ABL 800 Basic (Radiometer, Cadolzburg, Deutschland) wurden in Ruhe und nach Belastung, im Anschluss an den 6MWD, pH-Wert, pCO₂-, pO₂- und Laktat Spiegel, Basenüberschuss (BE), Sauerstoffsättigung (SaO₂) sowie der HCO₃-Spiegel im Kapillarblut erhoben (vgl. Tabelle 8).

Der 6MWD wurde in der Missioklinik Würzburg nach Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt [165]. Vor und nach der Durchführung des 6MWD wurden die Patienten anhand der Borg-Skala (siehe Abbildung 4) nach ihrer Dyspnoe und Erschöpfung in einem Bereich von 0 bis 10 gefragt, wobei das Ausmaß des subjektiven Empfindens mit den Werten auf der Skala steigt [166].

Tabelle 8: Verwendete Parameter der Blutgasanalyse; eigene Darstellung. BE: Basenüberschuss; HCO₃: Standardbicarbonat; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung.

Abkürzung	Bedeutung	Normwerte (arteriell) [175]	Einheit
pH	pH-Wert	7,35 – 7,45	
pCO ₂	CO ₂ -Partialdruck	38 – 45	mmHg
pO ₂	O ₂ -Partialdruck	70 – 100	mmHg
Laktat		1,0 – 1,8	mmol/l
BE	Basenüberschuss	-3 – +3	mmol/l
SaO ₂	O ₂ -Sättigung	92 – 96	%
HCO ₃	Standardbicarbonat	22 – 26	mmol/l

2.2.3 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde von erfahrenen kardiologischen Untersuchern gemäß gültigen Richtlinien mit dem Gerät Vivid7® (GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) durchgeführt [212, 213].

Der sPAP wurde mit Hilfe des Continuous-wave (CW)-Dopplers über der Trikuspidalklappe abgeschätzt und anhand der Bernoulli-Gleichung, wie oben beschrieben, berechnet [163].

Der LVEI wurde durch den Quotienten aus D1/D2 berechnet, wobei D1 dem parallelen und D2 dem senkrechten, intrakavitär gemessenen Durchmesser in der parasternalen kurzen Achse entsprach [158].

Zur Bestimmung des Diameters des rechten Vorhofs wurde das intrakavitäre Flächenmaß im 4-Kammerblick verwendet [158].

TAPSE wurde aus dem Durchschnitt der Differenz der Lage der enddiastolischen zur endsystolischen Trikuspidalklappenebene im apikalen 4-Kammerblick über drei bis fünf Herzschläge berechnet [214].

Der Tei-Index für den rechten Ventrikel wurde durch die Messung des rechtsventrikulären Einstroms und Ausstroms mit einem gepulsten Doppler über der Trikuspidalklappe anhand der Gleichung $TI = (ICT + IRT)/ET$ bestimmt [164] (siehe Formel 4).

Tabelle 9: Verwendete Parameter der transthorakalen Echokardiographie; eigene Darstellung. LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitätsindex; RA: rechter Vorhof; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Abkürzung	Bedeutung	pathologisch [212]	Einheit
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck	≥ 35 mmHg	mmHg
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion	< 16 mm	mm
RA Größe	Größe des rechten Vorhofs	> 18 cm ²	cm ²
TEI	Tei-Index	$> 0,36$ [215]	
LVEI	linksventrikulärer Exzentrizitätsindex	> 1 [216]	

2.2.4 Spiroergometrie

Die, nach den Empfehlungen der ATS und dem American College of Chest Physicians, mit den Geräten Masterscreen CPX® (CareFusion, Höchberg, Deutschland) sowie E-Bike basic PC plus (GE Medical Systems, Solingen, Deutschland), durchgeführte Spiroergometrie erfolgte mittels Rampenprotokoll. Zu Beginn der Untersuchung traten die Patienten zwei Minuten ohne Widerstand, anschließend wurde dieser kontinuierlich über zwei Minuten um 25 Watt gesteigert. Zum vorzeitigen Abbruch der Belastung führten folgende Kriterien [217]:

Absolute Abbruchkriterien:

- ST-Streckensenkung ≥ 3 mm
- ST-Streckenhebung ≥ 1 mm
- Blutdruckabfall > 10 mmHg mit Zeichen einer myokardialen Ischämie
- Mäßig schwere Angina pectoris-Symptomatik
- Schwere Dyspnoe
- Klinische Zeichen einer Minderperfusion
- Anhaltende (> 30 s) ventrikuläre Tachykardie
- Erschöpfung des Patienten
- Technische Probleme

Relative Abbruchkriterien:

- Hypertensive Fehlregulation
- Blutdruckabfall > 10 mmHg ohne Ischämie-Zeichen
- Polymorphe Extrasystolie, Paare, Salven
- Supraventrikuläre Tachykardien
- Bradyarrhythmien
- Leitungsstörungen
- Verstärkte Angina pectoris-Symptomatik.

Die Blutdruckmessung erfolgte im 30 Sekunden Intervall mittels Oberarm-Manschette. Die Überwachung von Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung erfolgte kontinuierlich, die Dokumentation jeweils zum entsprechenden Blutdruck-Intervall. Zusätzlich wurden die Patienten mittels EKG überwacht.

Die Entnahme der kapillären Blutgase erfolgte üblicherweise am hyperämisierten Ohr-läppchen vor Belastungsbeginn sowie bei Erreichen der AT.

Es erfolgte eine fortwährende Aufzeichnung der expiratorischen Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidfraktion sowie der Atemfrequenz und der Minutenventilation (V_E oder $V_{\dot{E}}$). Ebenfalls wurden Luftdruck und Raumtemperatur bestimmt.

Die AT wurde über die V-slope-Methode bestimmt. Durch Anlegen von Tangenten kann die Änderung des Verhältnisses von $V_{\dot{CO}_2}$ zu $V_{\dot{O}_2}$ im Feld 5 der 9-Felder-Grafik gemessen werden [172].

Eine Aufstellung der in die Auswertung eingeflossenen Parameter zeigt Tabelle 10.

2 Patienten und Methodik

Tabelle 10: Verwendete Parameter der Spiroergometrie; eigene Darstellung. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AR: Atemreserve; AT: anaerobe Schwelle; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; KG: Körpergewicht; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; O₂: Sauerstoff; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_D: Totraumvolumen; V_E: Atemminutenvolumen; VO₂: Sauerstoffaufnahme; V_T: Atemzugvolumen; %: Prozent.

Abkürzung	Bedeutung	Messzeitpunkt	Einheit
VO ₂ Peak	maximal erreichte O ₂ -Aufnahme während der Untersuchung	Belastungsmaximum	1) ml/min/kg KG 2) % vom Soll
Work load max	maximale Watt-Leistung	Belastungsmaximum	Watt (Fahrradergometer)
V _D /V _T	Totraumventilation relativ zum Atemzugvolumen (Mittelwert aus vier Messungen)	1) Ruhe 2) Belastungsmaximum	%
V _E /VCO ₂ -slope	Atemeffizienz		
EQO ₂	Atemäquivalent für O ₂	AT	
EQCO ₂	Atemäquivalent für CO ₂	AT	
Aa-DO ₂	alveolar-arterielle O ₂ -Partialdruckdifferenz	Belastungsmaximum	mmHg
P _{ET} CO ₂	endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck	1) Ruhe 2) AT	mmHg
P _{(a-ET)CO₂}	Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem CO ₂	Belastungsmaximum	mmHg
BR	Atemreserve	Belastungsmaximum	%
O ₂ -Puls	O ₂ -Aufnahme pro Herzschlag	Belastungsmaximum	1) ml 2) %

Charakteristische Veränderungen von Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind:

- Erhöhung der Atemäquivalente E_{QO_2} und E_{QCO_2} .
Die Atemäquivalente beschreiben die Menge an Luft in Litern, die bewegt werden muss um einen Liter O_2 aufzunehmen bzw. einen Liter CO_2 abzugeben [218]. Der Normwert für die Atemäquivalente am aerob/anaeroben Übergang liegt bei 25 ± 3 [172].
- Erhöhung von V_E/V_{CO_2} -slope.
Der V_E/V_{CO_2} -slope ist die Steigung der Kurve, wenn man V_E gegen V_{CO_2} aufträgt. Diese Steigung entspricht der ventilatorischen Effizienz. Eine Normalperson muss unter Belastung circa 20 Liter Luft atmen, um 1 Liter CO_2 zu eliminieren, also beträgt die normale Steigung des V_E/V_{CO_2} unter Belastung circa 20 [219]. Eine Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses führt zu einer Erhöhung [166].
- Erhöhung von Aa- DO_2 .
Aa- DO_2 entspricht der Differenz aus alveolärem und arteriellem O_2 -Partialdruck und beschreibt die Effizienz des O_2 -Übertritts in den Lungenkapillaren [218]. Beim Gesunden beträgt die Differenz in Ruhe in etwa 10–15 mmHg und sollte unter Belastung bis auf maximal 25 mmHg ansteigen [218].
- Erhöhung von $P_{(a-ET)CO_2}$.
 $P_{(a-ET)CO_2}$ wird berechnet aus der Differenz von arteriellem und endexpiratorischem CO_2 und spiegelt eine Verteilungsstörung oder einen vergrößerten alveolären Totraum wider. Beim gesunden Normalpatienten liegt der arterielle pCO_2 -Spiegel um 2 mmHg höher als der endexpiratorische pCO_2 -Spiegel. Unter Belastung kommt es zu einer Umkehr des Verhältnisses und hiermit zu einer negativen Differenz (circa – 4 mmHg). Bleibt die Differenz jedoch positiv, ist dies ein Hinweis darauf, dass das im venösen Blut vorhandene CO_2 nicht ausreichend eliminiert werden kann [218].
- Reduktion des endexpiratorischen CO_2 -Partialdrucks ($P_{ET}CO_2$).
Der $P_{ET}CO_2$ ist ebenfalls ein Parameter der Atemeffizienz und steigt beim Gesunden als Zeichen einer vermehrten Abatmung des unter Belastung anfallenden CO_2 . Bei einer pulmonal vaskulären Erkrankung kommt es unter Belastung zu einem Abfall [177]. Der Normwert liegt zwischen 35 und 45 mmHg [220].

Eine Darstellung dieser Veränderungen in der 9-Felder-Tafel nach Wasserman ist in Abbildung 8 (aus Trudzinski et al. [221]) zu sehen.

2 Patienten und Methodik

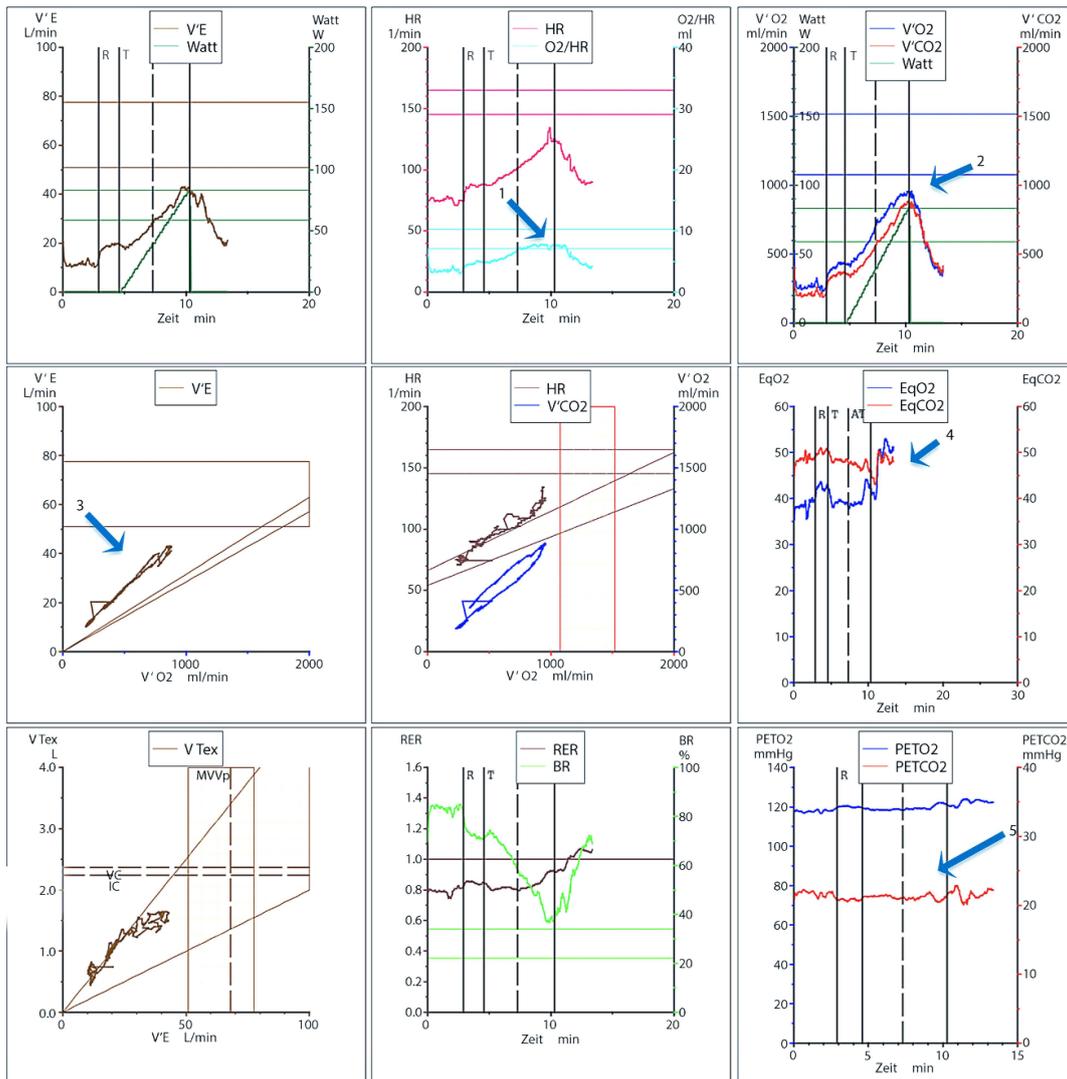


Abbildung 8: Spiroergometrie mit Nachweis einer pulmonalen Perfusionsstörung: unter Belastung niedriger O₂-Puls mit Plateau (1), erhöhter VE/VCO₂-slope (3), erhöhte Atemäquivalente EQO₂ und EQCO₂ (4), sinkender PETCO₂ (5) bei insgesamt eingeschränkter O₂-Aufnahme (2) aus Trudzinski et al. [221], mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags. BR: Atemreserve; HR: Herzfrequenz; O₂: Sauerstoff; PET CO₂: endexpiratorischer Partialdruck für Kohlendioxid; PET O₂: endexpiratorischer Partialdruck für Sauerstoff; R: Erholung; RER: Respiratorischer Quotient; T: Belastung; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; VE: Atemminutenvolumen; VE/VCO₂: Kohlendioxidabgabe, bezogen auf die Ventilation; VE/VO₂: Sauerstoffaufnahme, bezogen auf die Ventilation; VO₂: Sauerstoffaufnahme; V_{Tex}: Atemzugvolumen; W: Watt.

2.2.5 Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie wurde gemäß den ERS-Statements [223] mit dem Master-screen Body/Diff® (CareFusion, Höchberg, Deutschland) durchgeführt. Die ausgewerteten Parameter sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verwendete Parameter der Bodyplethysmographie; eigene Darstellung. DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; RV: Residualvolumen; TLC: totale Lungenkapazität; VA: Alveolarvolumen; %: Prozent.

Abkürzung	Bedeutung	Einheit
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Index	% vom Soll
FVC	forcierte Vitalkapazität	% vom Soll
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität	% vom Soll
RV	Residualvolumen	% vom Soll
TLC	totale Lungenkapazität	% vom Soll
DLCO/VA	Transferfaktor für Kohlenmonoxid in Bezug auf das Alveolarvolumen	% vom Soll

2.2.6 Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte mittels Swan-Ganz-Katheter (Smith-Medical, Grasbrunn, Deutschland) und die Aufzeichnung mit Hilfe von IntelliVue MP70 (M8007A)® (Philips Medizinsysteme, Böblingen, Deutschland) nach aktuellen Empfehlungen [12]. Die Berechnung des Herzindex erfolgte mittels Formel 7. Die erhobenen Messwerte können Tabelle 12 entnommen werden.

Formel 7: Berechnung des Herzindex. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; KOF: Körperoberfläche.

$$CI = \frac{HZV}{KOF} \quad [l/min/m^2]$$

2 Patienten und Methodik

Tabelle 12: Verwendete Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung; eigene Darstellung. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP pulmonal arterieller Verschlussdruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand.

Abkürzung	Bedeutung	Einheit
mPAP	pulmonal arterieller Mitteldruck	mmHg
PAWP	pulmonal arterieller Verschlussdruck	mmHg
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand	dyn/sec/cm ²
HZV	Herzzeitvolumen	l/min
CI	Herzindex (vgl. Formel 7)	l/min/m ²

2.3 Statistik

Die Untersuchungsergebnisse wurden in eine, mit dem Statistikprogramm SPSS® Statistics, Version 25 für MacOS (IBM®, Armonk, USA) erstellte, Tabelle eingetragen und berechnet. Die Gruppeneinteilung erfolgte mittels der Variablen „pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ = 0 und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ = 1. Eine weitere Differenzierung fand anhand der Diagnose „PAH“ = 1, „CTEPH“ = 4 und „Nicht pulmonal-vaskuläre Erkrankung“ = 0 für die Kontrollgruppe statt.

Zur Bestimmung der Mittelwerte und zugehörigen Standardabweichungen wurde eine explorative Datenanalyse aller diagnostischer Untersuchungen durchgeführt.

Die Variablen wurden auf Normalverteilung getestet; diese lag bei allen vor, daher wurde der p-Wert über den t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Bei Prozentangaben von Häufigkeiten wurde hierzu der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als statistisch signifikant galt bei beiden Testverfahren ein p-Wert < 0,05.

Im ersten Schritt wurde ein Vergleich zwischen dem gepoolten Kollektiv aus PAH- und CTEPH-Patienten mit dem Kontrollkollektiv vorgenommen. Anschließend wurden die PAH-Patienten und die CTEPH-Patienten einzeln der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Zum Abschluss erfolgte als Ausblick ein Vergleich des gepoolten Kollektivs mit 11 Patienten, bei denen eine psychogene Ursache bzw. psychogene Beteiligung der Hyperventilation zugrunde liegt.

Es erfolgte die Berechnung von Cut-off-Werten einiger Parameter der BGA. Hierzu wurde aus den BGA-Daten eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve erstellt, das Konfidenzintervall wurde auf 95 % festgelegt. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Youden-Index (siehe Formel 8) anhand der Koordinaten der Kurve in einer Tabelle mit dem Kalkulationsprogramm „Microsoft® Excel für Mac“ (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Der ermittelte Parameter mit dem größten Youden-Index entspricht der größten Fläche unter der Kurve (AUC) und wurde als bester Cut-off festgelegt, um die vorhandenen Patientenkollektive anhand der untersuchten Parameter zu unterscheiden.

Formel 8: Berechnung des Youden-Index.

$$\text{Youden – Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

2 Patienten und Methodik

Mittels von Held et al. [160] übernommener Cut-off-Werte (vgl. Tabelle 13), für die Erkennung von CTEPH-Patienten mittels Spiroergometrie bei normaler Echokardiographie, wurde die statistische Aussagekraft dieser Parameter zur Differenzierung der hier untersuchten Patientenkollektive bezüglich

- Sensitivität: Wahrscheinlichkeit, eine erkrankte Person mit der entsprechenden Untersuchung als erkrankt zu identifizieren,
- Spezifität: Wahrscheinlichkeit, eine gesunde Person mit der entsprechenden Untersuchung als gesund zu identifizieren,
- positiv prädiktiver Wert (PPW): Wahrscheinlichkeit, mit der eine positiv getestete Person tatsächlich erkrankt ist,
- negativ prädiktiver Wert (NPW): Wahrscheinlichkeit, mit der eine negativ getestete Person tatsächlich gesund ist

überprüft, sowie mittels ROC -Analyse die AUC bestimmt. Zur einheitlichen Darstellung der ROC-Kurve wurden die Werte für P_{ET-CO_2} mit (-1) multipliziert.

Tabelle 13: Verwendete Cut-off-Werte zur Differenzierung der Patientenkollektive nach Held et al. [160]; eigene Darstellung. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AT: anaerobe Schwelle; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_E: Atemminutenvolumen.

Parameter	Cut-off
V _E /VCO ₂ -slope	≥ 37,5
EQO ₂	≥ 30,5
EQCO ₂	≥ 35,5
Aa-DO ₂ (mmHg)	≥ 36,97
P _{ET} -CO ₂ AT (mmHg)	≤ 31,33
P _{(a-ET)CO₂} (mmHg)	≥ 5,18

Schließlich wurde die Anzahl der Parameter bestimmt, bei denen die eingeschlossenen Patienten über dem vorhandenen Cut-off-Wert bzw. bei P_{ET}-CO₂ AT unter dem Cut-off-Wert (im Folgenden als positive Cut-off-Parameter bezeichnet) lagen und im Anschluss

2 Patienten und Methodik

mittels Youden-Index überprüft, ob sich anhand einer bestimmten Anzahl positiver Cut-off-Parameter die Patientenkohorten differenzieren lassen.

An einem positiven Cut-off-Parameter soll in dieser Berechnung ein „kranker“ Patient, in unserem Fall ein Patient mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ erkannt werden. Die Berechnung erfolgte in verschiedenen Varianten: 1) alle Cut-off-Parameter der Spiroergometrie zusätzlich mit dem Cut-off-Parameter des pO_2 -Spiegels bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie; 2) die Cut-off-Parameter der Spiroergometrie mit Ausnahme von EQO_2 und $EQCO_2$ zusätzlich mit dem Cut-off-Parameter des pO_2 -Spiegels bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie; 3) die Cut-off-Parameter der Spiroergometrie mit Ausnahme von EQO_2 und $EQCO_2$.

Da die Berechnung die Ausgabe eines Wertes mit Dezimalstelle erbrachte wurden daraufhin, aus Praktikabilitätsgründen im Alltag, die ganzen Zahlen ober- und unterhalb des berechneten Wertes hinsichtlich ihrer Sensitivität, Spezifität sowie positiven und negativen prädiktiven Wertes überprüft.

Die statistische Auswertung wurde von der Autorin mit beratender Unterstützung durch Frau Dr. biol. hum. Gudrun Hübner durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden die Daten von 174 Patienten analysiert, die einen $p\text{CO}_2$ -Spiegel ≤ 36 mmHg in der BGA vor Belastung aufwiesen. 110 dieser Patienten (63,2 %) haben eine pulmonal-vaskuläre Hyperventilation durch eine PH-Erkrankung, davon 64 eine PAH (36,8 %) und 46 eine CTEPH (26,4 %). Bei 64 Patienten (36,8 %) des Kollektivs liegt eine „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ vor; eine Darstellung zeigt Abbildung 9.

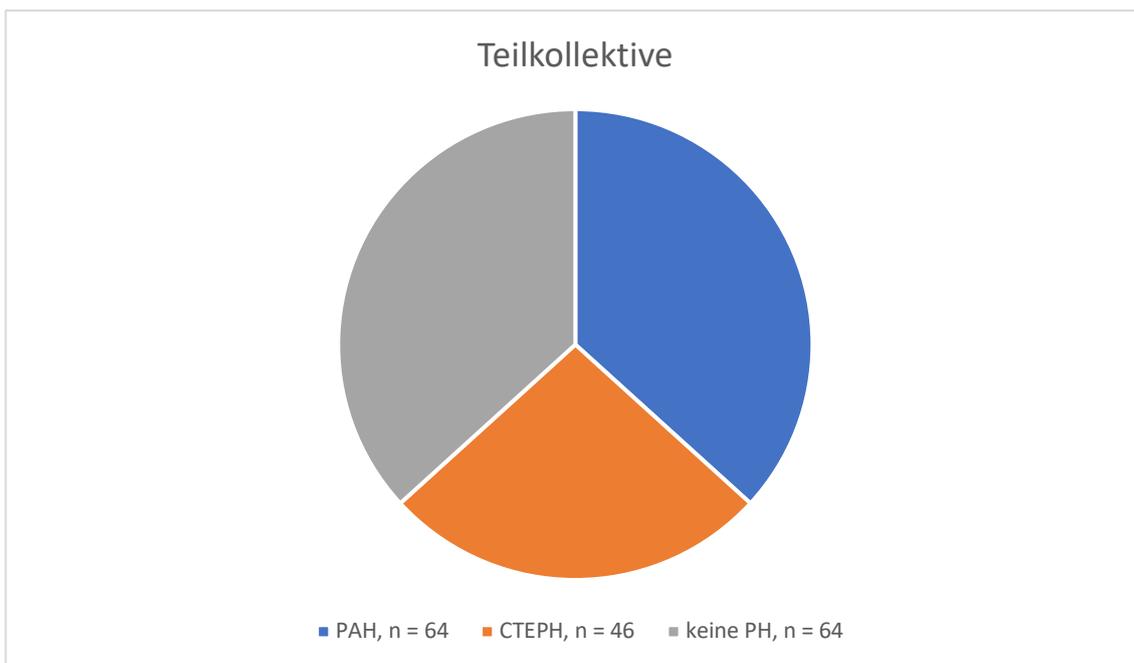


Abbildung 9: Teilkollektive des Gesamtkollektivs. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten.

3 Ergebnisse

Wie in Abbildung 10 sowie Tabelle 14 dargestellt, zeigten die eingeschlossenen Patienten mit pulmonal-vaskulärer Hyperventilation einen mittleren Ruhe-pCO₂-Spiegel von 31,90 mmHg (Standardabweichung (SD) ± 0,26 mmHg, Maximum (Max): 35,90 mmHg, Minimum (Min): 22,90 mmHg), wobei die PAH-Patientengruppe mit 31,62 mmHg (SD ± 0,33 mmHg, Max: 35,90 mmHg, Min: 25,60 mmHg) im Vergleich einen niedrigeren mittleren Ruhe-pCO₂-Spiegel aufwies als die CTEPH-Patientengruppe mit einem Mittelwert von 32,29 mmHg (SD ± 0,41 mmHg, Max: 35,80 mmHg, Min: 22,90 mmHg). Die Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ hatten einen mittleren pCO₂-Spiegel in Ruhe von 33,35 mmHg (SD ± 0,26 mmHg, Max: 35,90 mmHg, Min: 26,20 mmHg). Hierbei zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Patienten mit pulmonal-vaskulär bedingter Hyperventilation bei PAH/CTEPH zu den Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ sowie jeweils in der Einzelbetrachtung von PAH-Patienten und CTEPH-Patienten im Vergleich zur Patientengruppe mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“. Lediglich in der Gegenüberstellung von PAH- und CTEPH-Patienten ergibt sich kein statistisch relevanter Unterschied (p = 0,21).

Es handelt sich insgesamt um 61 männliche (35,1 %) und 113 weibliche (64,9 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren (SD ± 14,1 Jahre, Max: 89 Jahre, Min: 22 Jahre) und einem Durchschnitts-BMI von 27,7 kg/m² (SD ± 5,2 kg/m², Max: 46 kg/m², Min: 16 kg/m²) bei einer Durchschnitts-Größe von 169,0 cm (SD ± 9,9 cm, Max: 191,0 cm, Min: 149,0 cm) bei einem Durchschnitts-Gewicht von 78,8 kg (SD ± 16,5 kg, Max: 150,5 kg, Min: 42,0 kg); eine Übersicht ist in Tabelle 15 zu sehen.

3 Ergebnisse

Tabelle 14: Übersicht über pCO₂-Werte der Gruppen. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH			Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH			p-Wert
	n	MW ± SD	Max/ Min	n	MW ± SD	Max/ Min	
pCO ₂	110	31,90 ± 0,26	35,90/ 22,90	64	33,35 ± 0,26	35,90/ 26,20	< 0,01
	Hyperventilation PAH						
pCO ₂	64	31,63 ± 0,33	35,80/ 22,90				< 0,01
	Hyperventilation CTEPH						
pCO ₂	46	32,29 ± 0,41	35,90/ 25,60				0,03

Tabelle 15: Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs bei Erstvorstellung. BMI: Body Mass Index; n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; %: Prozent.

	n	%
Gesamtkollektiv	174	100
Geschlecht Männer/Frauen	61/113	35,1/64,9
	Mittelwert ± SD	
Alter (in Jahren)	62,4 ± 14,1	
BMI (kg/m ²)	27,7 ± 5,2	
Größe (cm)	169,0 ± 9,0	
Gewicht (kg)	78,8 ± 16,5	

3 Ergebnisse

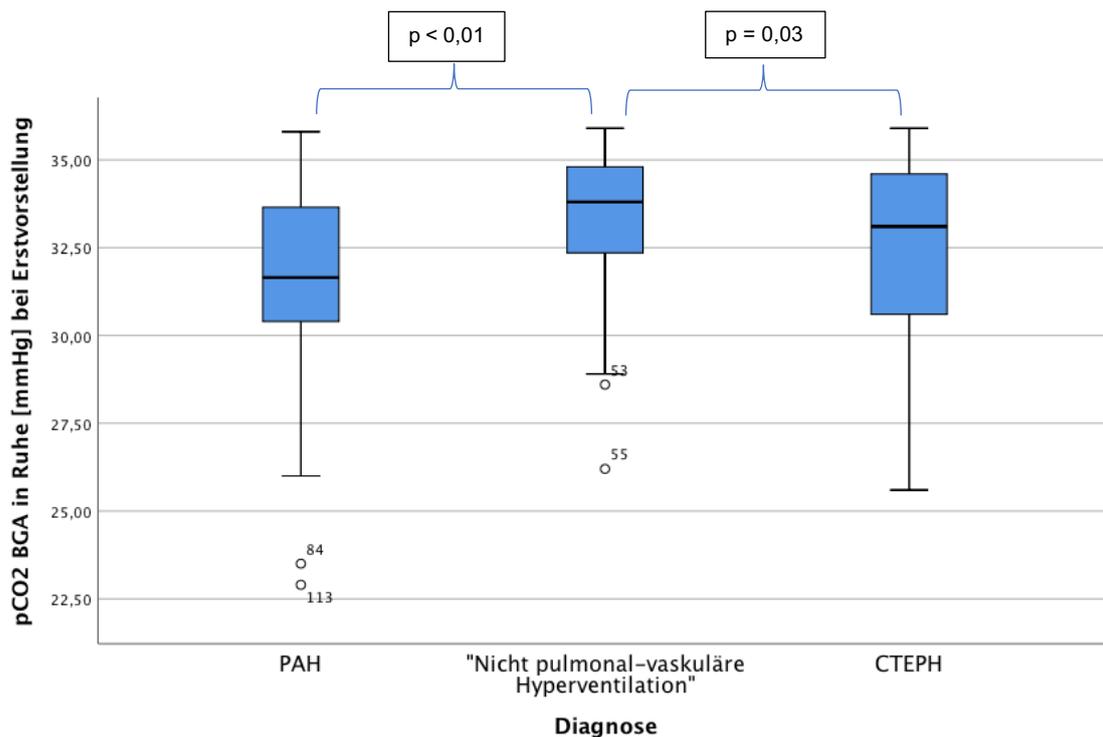


Abbildung 10: Graphische Darstellung des Parameters $p\text{CO}_2$ bei Erstvorstellung. Vergleich Gruppe mit PAH ($n = 64$), CTEPH ($n = 46$) und ohne PH ($n = 64$). BGA: Blutgasanalyse; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; $p\text{CO}_2$: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PH pulmonale Hypertonie.

Den 6MWD absolvierten 172 (98,9 %) der Untersuchten mit einer Durchschnittsstrecke von 392,31 m (SD: 112,49 m, Max: 660 m, Min: 45 m). Eine Aussage anhand des Borg-Dyspnoe- und Borg-Erschöpfungs-Scores trafen 163 (93,7 %) der Patienten nach dem 6MWD.

Eine Aufstellung, wie viele Patienten des Gesamtkollektivs welche Untersuchungen durchlaufen haben sowie der entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen der analysierten Parameter zeigen Tabellen 16 bis 21.

3 Ergebnisse

Tabelle 16: Daten des 6-Minuten-Gehtest des Gesamtkollektivs jeweils bei Erstuntersuchung. 6MWD: 6-Minuten-Gehtest; n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung.

	n	Mittelwert ± SD
6MWD (m)	172	392, 3 ± 112,5
Borg-Dyspnoe-Score nach 6MWD	163	3,3 ± 2,4
Borg-Erschöpfungs-Score nach 6MWD	163	2,8 ± 2,5

Tabelle 17: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe, Blutgasanalyse nach 6-Minuten-Gehtest und Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; BGA: Blutgasanalyse; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	BGA in Ruhe		BGA nach 6 MWD		BGA bei Spiroergometrie	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
pH-Wert	172	7,43 ± 0,03	171	7,43 ± 0,05	159	7,41 ± 0,05
pCO ₂	174	32,44 ± 2,58	172	31,68 ± 4,15	172	31,81 ± 4,96
pO ₂	174	77,69 ± 14,00	172	75,94 ± 17,15	172	75,86 ± 18,50
Laktat	164	1,12 ± 0,46	164	2,24 ± 1,57	172	3,93 ± 1,74
BE	168	-1,94 ± 2,25	169	-2,92 ± 2,92	171	-3,58 ± 3,37
SaO ₂	170	95,35 ± 2,81	171	94,37 ± 4,15	158	93,97 ± 4,75
HCO ₃	162	23,36 ± 1,82	163	22,57 ± 2,37	158	21,41 ± 2,18

3 Ergebnisse

Tabelle 18: Daten der Bodyplethysmographie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; n: Anzahl der Patienten; RV: Residualvolumen; SD: Standardabweichung; TLC: totale Lungenkapazität; VA: Alveolarvolumen; %: Prozent.

	n	Mittelwert ± SD
FEV ₁ /FVC (%)	157	73,8 ± 9,4
FVC (%)	169	95,4 ± 19,8
FEV ₁ (%)	170	89,8 ± 21,9
RV (%)	166	107,3 ± 27,9
TLC (%)	156	96,9 ± 15,0
DLCO/VA (%)	160	74,7 ± 17,6

Tabelle 19: Daten der Echokardiographie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitätsindex; n: Anzahl der Patienten; RA: rechtes Atrium; SD: Standardabweichung; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

	n	Mittelwert ± SD
TAPSE (mm)	162	21,8 ± 6,0
RA-Größe (cm ²)	168	18,6 ± 7,6
sPAP (mmHg)	113	50,0 ± 19,4
TEI rechts	102	0,46 ± 0,31
LVEI	150	1,05 ± 0,20

Tabelle 20: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; n: Anzahl der Patienten; PAWP pulmonal arterieller Mitteldruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; SD: Standardabweichung.

	n	Mittelwert ± SD
mPAP (mmHg)	138	30,4 ± 14,3
PAWP (mmHg)	137	8,2 ± 4,2
PVR (dyn/sec/cm ²)	138	389,4 ± 272,8
HZV (l/min)	138	5,0 ± 1,2
CI (l/min/m ²)	137	2,7 ± 0,6

3 Ergebnisse

Tabelle 21: Daten der Spiroergometrie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AR: Atemreserve; AT: anaerobe Schwelle; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; KG: Körpergewicht; n: Anzahl der Patienten; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; O₂: Sauerstoff; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_D: Totraumvolumen; V_E: Atemminutenvolumen; VO₂: Sauerstoffaufnahme; V_T: Atemzugvolumen; %: Prozent.

	n	Mittelwert ± SD
VO _{2 Peak} (% vom Soll)	174	72,5 ± 21,2
VO _{2 Peak} (ml/min/kg)	174	14,9 ± 5,0
Work load max (Watt)	174	82,5 ± 34,7
V _D /V _T -Ruhe (%)	174	16,4 ± 6,4
V _D /V _T -Peak (%)	174	22,1 ± 7,9
V _E /VCO ₂ slope (l/min)	174	45,8 ± 14,8
EQO ₂ bei AT	174	34,7 ± 8,6
EQCO ₂ bei AT	174	40,7 ± 9,1
Aa-DO ₂ (mmHg)	174	39,5 ± 22,0
P _{ET} CO ₂ bei AT (mmHg)	174	28,7 ± 5,4
P _{ET} CO ₂ in Ruhe (mmHg)	174	27,0 ± 4,2
P _{(a-ET)CO₂} (mmHg)	174	5,6 ± 4,8
Atemreserve (%)	174	30,3 ± 17,2
Sauerstoffpuls (ml)	174	9,5 ± 2,9
Sauerstoffpuls (%)	174	90,1 ± 26,3

Es wurde bei 135 der 174 Patienten ein WHO-Stadium erfragt. 4 Patienten (3,0 %) gaben WHO Stadium I an, 48 Patienten (35,6 %) befanden sich nach eigenen Angaben in WHO Stadium II, in Stadium III gruppieren sich 82 Patienten (60,7 %) ein und ein Patient (0,7 %) gab WHO-Stadium IV an. Abbildung 11 zeigt die Angaben der einzelnen Teilkollektive in Absolutwerten.

3 Ergebnisse

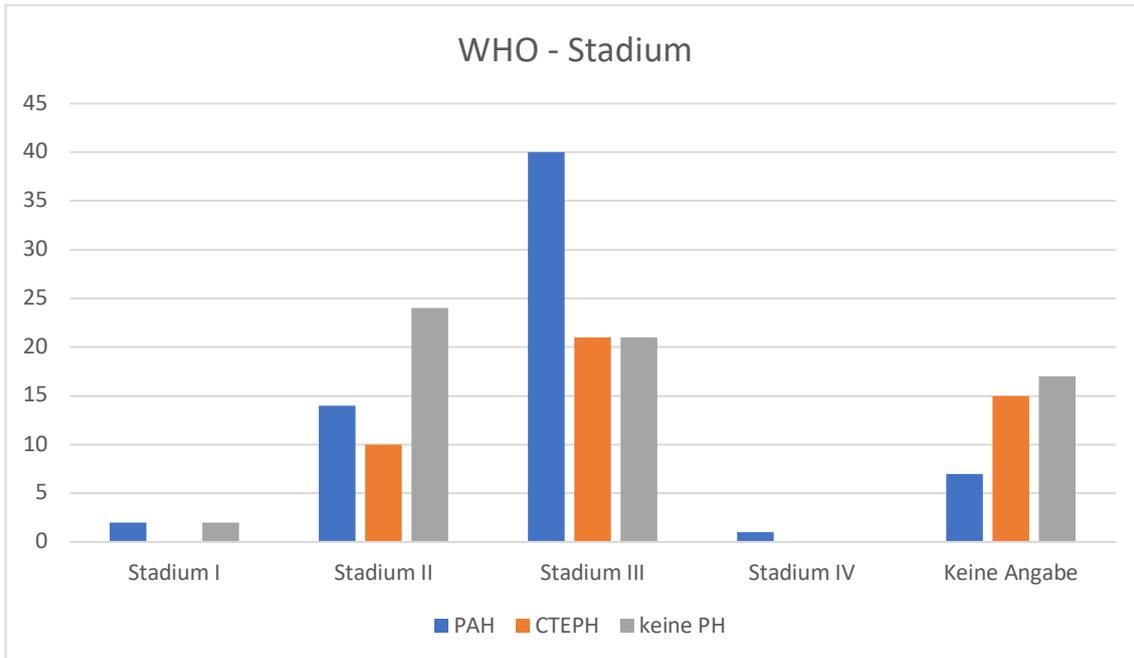


Abbildung 11: WHO-Stadieneinteilung der Teilkollektive in absoluten Werten bei Erstvorstellung; auf der x-Achse wird die Stadieneinteilung und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten dargestellt. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; keine PH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

In Tabelle 22 sind die Komorbiditäten nach Teilkollektiven aufgelistet. Eine arterielle Hypertonie haben rund 50 % der Patienten, eine Koronare Herzkrankheit (KHK) liegt bei 15,6 bis 20,3 % der Patienten vor. Fast 30 % der Patienten, bei denen auch unter Belastung keine PH nachgewiesen werden konnten, berichten von einer Lungenarterienembolie in der Vorgeschichte. Eine signifikant höhere Fallzahl liegt in der Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ bei der Komorbidität Asthma bronchiale gegenüber der Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ vor und bezüglich der interstitiellen Lungenerkrankungen gegenüber dem Kollektiv „Hyperventilation bei CTEPH“. Bezüglich der Patienten mit Niereninsuffizienz sowie mit Trikuspidalklappeninsuffizienz liegen signifikant mehr Fälle in den Gruppen der „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“ vor als im Kontrollkollektiv. Auch die Anzahl der Patienten mit Pulmonalklappeninsuffizienz übersteigen in der Kohorte „Hyperventilation bei PAH“ signifikant die Fälle in der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Bei den Lungenembolien liegt - erwartungsgemäß - ein signifikant höherer Wert in der Kohorte „Hyperventilation bei CTEPH“ gegenüber dem Kontrollkollektiv vor. Jedoch sieht man hier auch einen

3 Ergebnisse

signifikant niedrigeren Wert der „Hyperventilation bei PAH“ gegenüber der Kontrollgruppe.

Tabelle 22: Komorbiditäten nach Teilkollektiven bei Erstvorstellung. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; KHK: Koronare Herzkrankheit; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent.

	PAH		Non-PAH/ Non-CTEPH		CTEPH
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)
Aortenklappenstenose	2 (3,1)	1,00	2 (3,1)	0,23	0 (0,0)
Aortenklappeninsuffizienz	11 (17,2)	0,19	6 (9,4)	0,32	2 (4,3)
Arterielle Hypertonie	36 (56,3)	0,38	31 (48,4)	0,87	23 (50,0)
Asthma bronchiale	4 (6,3)	0,02	13 (20,3)	0,10	4 (8,7)
COPD	4 (6,3)	0,73	5 (7,8)	0,37	6 (13,0)
Diabetes mellitus	13 (20,3)	0,20	8 (12,5)	0,79	5 (10,9)
Hämatologische Erkrankung	1 (1,6)	1,00	1 (1,6)	0,39	0 (0,0)
Hyperthyreose/ Morbus Basedow	4 (6,3)	0,70	3 (4,7)	0,49	1 (2,2)
Hypothyreose/Hashimoto	8 (12,5)	0,61	10 (15,6)	0,81	8 (17,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	6 (9,4)	0,77	7 (10,9)	0,08	1 (2,2)
KHK	13 (20,3)	0,49	10 (15,6)	0,81	8 (17,4)
Linksherzinsuffizienz	4 (6,3)	1,00	4 (6,3)	0,31	1 (2,2)
Lungenembolie	4 (6,3)	< 0,01	19 (29,7)	< 0,01	40 (87,0)
Mitralklappenersatz	1 (1,6)	1,00	1 (1,6)	0,81	1 (2,2)
Mitralklappeninsuffizienz	13 (20,3)	0,53	16 (25,0)	0,63	5 (10,9)
Mitralklappenstenose	1 (1,6)	0,32	0 (0,0)	--	0 (0,0)
Myeloproliferative Neoplasie	0 (0,0)	--	0 (0,0)	--	0 (0,0)

3 Ergebnisse

Niereninsuffizienz - dialysepflichtig	21 (32,8) - 2 (3,1)	< 0,01 0,15	6 (9,4) - 0 (0,0)	0,04 --	11 (23,9) - 0 (0,0)
Obesitashypoventilation	1 (1,6)	0,32	0 (0,0)	0,24	1 (2,2)
Pumonalklappen- insuffizienz	9 (14,1)	< 0,01	0 (0,0)	0,09	2 (4,3)
Schlafapnoe	9 (14,1)	0,63	11 (17,2)	0,98	8 (17,4)
Struma nodosa	8 (12,5)	0,12	3 (4,7)	0,14	0 (0,0)
Struma(teil)resektion	4 (6,3)	0,17	1 (1,6)	0,17	3 (6,5)
Trikuspidalklappenersatz	1 (1,6)	0,32	0 (0,0)	--	0 (0,0)
Trikuspidalklappen- insuffizienz	37 (57,8)	< 0,01	20 (31,3)	0,01	27 (58,7)

3.2 Vergleich „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ versus „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

In der Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ wurden 110 Patienten zusammengefasst, von denen bei 64 eine PAH und 46 Patienten eine CTEPH diagnostiziert wurde. Die Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ setzt sich aus 64 Patienten zusammen, bei denen eine PH ausgeschlossen werden konnte.

Es wurden nicht bei jedem Patienten alle Parameter erhoben; bei wie vielen Patienten der jeweilige Parameter erfasst wurde, wird in den nachfolgenden Tabellen gezeigt.

3.2.1 Anthropometrische Daten

Im Alter unterschieden sich beide Gruppen signifikant. So war der Altersdurchschnitt der in „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ eingeschlossenen Patienten deutlich höher, nämlich 65,0 Jahre (SD \pm 13,1 Jahre), das Alter in der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ betrug dagegen im Mittel 57,9 Jahre (SD \pm 14,7 Jahre). Die restlichen anthropometrischen Daten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf; Größe, Gewicht und BMI waren nahezu identisch. Der Männer- und Frauenanteil in der Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ betrug 40,0 % zu 60,0 % und in der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ 26,6 % zu 73,4 %. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Eine genaue Aufstellung der anthropometrischen Daten zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstvorstellung. BMI: Body Mass Index; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; SD: Standardabweichung.

	PAH/CTEPH	Non-PAH/Non-CTEPH	p-Wert
Patientenkollektiv	110	64	
Geschlecht Männer/Frauen (%)	44/66 (40,0/60,0)	17/47 (26,6/73,4)	0,07
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
Alter (Jahre)	65,0 \pm 13,1	57,9 \pm 14,7	< 0,01
Größe (cm)	169,1 \pm 9,2	168,9 \pm 8,7	0,90
Gewicht (kg)	78,9 \pm 15,9	78,5 \pm 17,6	0,87
BMI (kg/m ²)	27,6 \pm 5,0	27,7 \pm 5,7	0,89

3.2.2 6-Minuten-Gehtest

Die beiden Gruppen unterschieden sich im 6MWD hinsichtlich der zurückgelegten Strecke signifikant. Während das Kollektiv „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ lediglich 373,22 m (SD \pm 11,81 m) zurücklegte, schaffte die Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ durchschnittlich 425,35 m (SD \pm 106,65 m). Bezüglich des Borg-Dyspnoe- und des Borg-Erschöpfungs-Score gab es keinen relevanten Unterschied. Eine Übersicht ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MWD: 6-Minuten-Gehtest; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; SD: Standardabweichung.

	PAH/CTEPH		Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW \pm SD	n	MW \pm SD	
6MWD (m)	109	373,2 \pm 111,8	63	425,4 \pm 106,7	< 0,01
Borg-Dyspnoe-Score nach 6MWD	100	3,6 \pm 2,5	63	2,9 \pm 2,2	0,07
Borg-Erschöpfungs-Score nach 6MWD	100	2,8 \pm 2,5	63	2,8 \pm 2,4	0,94

3.2.3 Blutgasanalyse

3.2.3.1 Vergleich der Parameter der Blutgasanalyse „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der kapillären BGA unter Ruhebedingungen. Im Kollektiv „Hyperventilation PAH/CTEPH“ konnten signifikant niedrigere Werte für pCO₂, pO₂, BE, SaO₂ und HCO₃ gemessen werden. Der pH-Wert lag bei beiden Gruppen bei 7,43 und auch das Laktat zeigte in Ruhe keine statistisch relevante Differenz.

3 Ergebnisse

Tabelle 25: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO_3^- : Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; SaO_2 : Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW \pm SD	n	MW \pm SD	
pH-Wert	108	7,43 \pm 0,03	64	7,43 \pm 0,03	0,98
pCO_2 (mmHg)	110	31,90 \pm 2,72	64	33,35 \pm 2,05	< 0,01
pO_2 (mmHg)	110	73,74 \pm 13,98	64	84,47 \pm 11,22	< 0,01
Laktat (mmol/l)	101	1,17 \pm 0,51	63	1,04 \pm 0,38	0,08
BE (mmol/l)	105	-2,40 \pm 2,47	63	-1,16 \pm 1,58	< 0,01
SaO_2 (%)	107	94,50 \pm 3,09	63	96,77 \pm 1,98	< 0,01
HCO_3^- (mmol/l)	101	22,95 \pm 1,98	61	24,04 \pm 1,26	< 0,01

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse der BGA bei Belastungsende des Gehtestes. Nach mäßiger Belastung hat das Teilkollektiv „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ nun einen signifikant niedrigeren pH-Wert. Ebenso sind pO_2 , BE, SaO_2 und HCO_3^- in der Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ nach Belastung signifikant niedriger. Das Laktat ist im Vergleich zum Kollektiv „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ signifikant höher. Lediglich beim pCO_2 (31,37 mmHg vs. 32,20 mmHg) konnte kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 26: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehstestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	107	7,42 ± 0,04	64	7,45 ± 0,05	< 0,01
pCO ₂ (mmHg)	108	31,37 ± 3,95	64	32,20 ± 4,45	0,21
pO ₂ (mmHg)	108	68,83 ± 14,49	64	87,94 ± 14,45	< 0,01
Laktat (mmol/l)	101	2,55 ± 1,61	63	1,76 ± 1,38	< 0,01
BE (mmol/l)	105	-3,68 ± 3,04	63	-1,66 ± 2,19	< 0,01
SaO ₂ (%)	107	92,88 ± 4,34	64	96,87 ± 2,14	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	101	21,88 ± 2,40	62	23,68 ± 1,87	< 0,01

Tabelle 27 zeigt die kapilläre BGA bei Maximalbelastung während der Spiroergometrie. Hier zeigten sich signifikant höhere Werte bzgl. des pO₂-Spiegels, des Laktatspiegels und des SaO₂-wertes in der Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“. Keine signifikanter Unterschied konnte bei pH-Wert, pCO₂-Spiegels, BE und HCO₃-Spiegels festgestellt werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 27: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	98	7,41 ± 0,04	61	7,40 ± 0,05	0,11
pCO ₂ (mmHg)	110	31,44 ± 4,91	62	32,47 ± 5,00	0,19
pO ₂ (mmHg)	110	67,83 ± 15,12	62	90,11 ± 15,12	< 0,01
Laktat (mmol/l)	110	3,55 ± 1,49	62	4,60 ± 1,94	< 0,01
BE (mmol/l)	109	-3,40 ± 3,37	62	-3,90 ± 3,38	0,36
SaO ₂ (%)	98	92,48 ± 5,03	61	96,41 ± 2,07	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	98	21,50 ± 2,16	61	21,26 ± 2,21	0,51

3.2.3.2 Youden-Index zur Ermittlung entsprechender Cut-off-Werte in der BGA zur Differenzierung von „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Die Ermittlung zur möglichen Differenzierung zwischen den Kollektiven „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ anhand Parameter aus der BGA ergab den höchsten Youden-Index für „pO₂ bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie“ bei einem pO₂-Spiegel von 78,40 mmHg mit 0,66 bei einer Sensitivität von 85,5 % und einer Spezifität von 80 %, der positiv prädiktive Wert lag bei 90,7 % bei einem negativen Vorhersagewert von 70,7 %. Die berechneten Youden-Indices für alle weiteren BGA-Parameter mit signifikantem Unterschied lagen zwischen 0,18 (pCO₂ bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie) und 0,62 (SaO₂ bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie). Tabelle 28 zeigt die berechneten Youden-Indices für die pO₂-Werte mit den entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten.

3 Ergebnisse

Tabelle 28: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO_2 -Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MDW: 6-Minuten-Gehtest; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

	Cut-off-Wert (mmHg)	Youden-Index	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
pO_2 in Ruhe	78,85	0,41	70,3	70,9
pO_2 bei submaximaler Belastung nach 6MWD	77,15	0,56	82,8	73,1
pO_2 bei maximaler Belastung nach Spiroergometrie	78,40	0,66	85,5	80,0

Tabelle 29 zeigt die Verteilung der Teilkollektive in Bezug auf den ermittelten Cut-off. 88 der 110 eingeschlossenen Patienten „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ wiesen unter maximaler Belastung nach der Spiroergometrie einen pO_2 -Spiegel unter 78,40 mmHg auf. Bei 53 der 62 untersuchten Personen mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ lag der pO_2 -Spiegel nach der Spiroergometrie bei 78,40 mmHg und darüber.

3 Ergebnisse

Tabelle 29: Kreuztabelle pO₂-Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off pO ₂ bei Spiroergometrie (< 78,40 mmHg)		Gesamt
		< 78,40 mmHg	≥ 78,40 mmHg	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	88 (51,2)	22 (12,8)	110 (64,0)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	9 (5,2)	53 (30,8)	62 (36,0)
Gesamt	n (%)	97 (56,4)	75 (43,6)	172 (100,0)

3.2.4 Bodyplethysmographie

In der Bodyplethysmographie wies das Kollektiv „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ signifikant höhere Parameter hinsichtlich der forcierten Vitalkapazität (FVC), des Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC), der totalen Lungkapazität (TLC) sowie des Transferfaktors für Kohlenmonoxid in Bezug auf des Alveolarvolumen (DLCO/VA) auf. Die FEV₁ und das RV wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.

Die genauen Werte sind Tabelle 30 zu entnehmen.

Bei der Berechnung des Youden-Index, der Parameter mit signifikantem Unterschied, lag der Maximalwert bei 0,31 bei DLCO/VA (vgl. Tabelle 31).

3 Ergebnisse

Tabelle 30: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; RV: Residualvolumen; SD: Standardabweichung; TLC: totale Lungenkapazität; VA: Alveolarvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
FVC (% v. Soll)	108	92,7 ± 18,5	61	100,3 ± 21,2	0,02
FEV ₁ (% v. Soll)	109	87,1 ± 18,1	61	94,7 ± 27,1	0,06
FEV ₁ /FVC (% v. Soll)	105	72,7 ± 8,0	52	76,0 ± 11,5	0,04
RV (% v. Soll)	107	104,8 ± 26,8	59	112,0 ± 29,5	0,11
TLC (% v. Soll)	98	94,3 ± 14,2	58	101,3 ± 15,5	0,01
DLCO/VA (% v. Soll)	102	71,1 ± 18,3	58	81,1 ± 14,2	< 0,01

Tabelle 31: Youden-Indices der Parameter mit signifikantem Unterschied in der Bodyplethysmographie zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; TLC: totale Lungenkapazität; VA: Alveolarvolumen.

	FVC	FEV ₁ /FVC	TLC	DLCO/VA
Youden-Index	0,21	0,30	0,26	0,31

3.2.5 Echokardiographie

In der Auswertung der Echokardiographie-Ergebnisse der Patienten der Kollektive „Hyperventilation mit PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ waren alle untersuchten Parameter statistisch signifikant unterschiedlich: sPAP, die RA-Größe, der LVEI und der Tei-Index waren in der Gruppe der „Hyperventilation mit PAH/CTEPH“ signifikant erhöht, die TAPSE war signifikant niedriger als beim Kollektiv der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitätsindex; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; RA: rechter Vorhof; SD: Standardabweichung; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
sPAP (mmHg)	86	56,4 ± 17,5	27	30,0 ± 8,6	< 0,01
RA-Größe (cm ²)	106	21,2 ± 7,5	62	14,2 ± 5,5	< 0,01
LVEI	94	1,11 ± 0,23	56	0,96 ± 0,08	< 0,01
TEI	69	0,50 ± 0,34	33	0,36 ± 0,21	0,01
TAPSE (mm)	103	21,1 ± 5,7	59	23,1 ± 6,6	0,04

3.2.6 Rechtsherzkatheter

Tabelle 33 zeigt die im Rechtsherzkatheter erhobenen Parameter. Hier zeigen sich statistisch signifikant höhere Werte bei mPAP, PAWP sowie PVR in der Gruppe „Hyperventilation mit PAH/CTEPH“. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für das HZV und dem Herzindex zwischen den beiden Kollektiven.

Tabelle 33: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CI: Herzindex; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HZV: Herzzeitvolum; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PAWP pulmonal arterieller Mitteldruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
mPAP (mmHg)	97	37,5 ± 10,9	41	13,7 ± 3,1	< 0,01
PAWP (mmHg)	96	9,6 ± 4,0	41	5,1 ± 2,8	< 0,01
PVR (dyn/sec/cm ²)	97	491,2 ± 262,4	41	148,7 ± 69,7	< 0,01
HZV (l/min)	97	5,0 ± 1,2	41	5,2 ± 1,2	0,28
CI (l/min/m ²)	97	2,6 ± 0,6	40	2,8 ± 0,6	0,12

3.2.7 Spiroergometrie

3.2.7.1 Vergleich spiroergometrischer Parameter „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Eine Gegenüberstellung der, in der Spiroergometrie ausgewerteten, Parameter zeigt Tabelle 34.

Patienten mit PAH/CTEPH unterschieden sich in allen Parametern statistisch signifikant von den Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“. Es fanden sich signifikant niedrigere Werte beim Kollektiv „Hyperventilation mit PAH/CTEPH“ im VO_{2Peak} , dem Sauerstoffpuls, der Atemreserve und der maximal erreichten Belastung im Vergleich zur Gruppe „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“. Der $P_{ET}CO_2$ war sowohl in Ruhe als auch bei Erreichen der AT signifikant niedriger als der endexpiratorische CO_2 -Partialdruck der beurteilten Patienten mit einer „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“. Signifikant höhere Werte zeigte das Kollektiv „Hyperventilation mit PAH/CTEPH“ dagegen bei EQO_2 und $EQCO_2$, $Aa-DO_2$, $P_{(a-ET)}CO_2$, V_E/VCO_2 -slope sowie V_D/V_T .

In Abbildung 12 bis 14 werden V_E/VCO_2 -slope, $Aa-DO_2$ und $P_{(a-ET)}CO_2$ graphisch mittels Boxplot dargestellt.

3 Ergebnisse

Tabelle 34: Daten der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AR: Atemreserve; AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; P_(a-ET)CO₂: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; O₂: Sauerstoff; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_D: Totraumvolumen; V_E: Atemminutenvolumen; VO₂: Sauerstoffaufnahme; V_T: Atemzugvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
VO _{2Peak} (ml/min/kg)	110	13,2 ± 3,7	64	17,9 ± 5,6	< 0,01
VO _{2Peak} (% v. Soll)	110	66,1 ± 19,4	64	83,5 ± 19,9	< 0,01
Work Load Max (Watt)	110	73,4 ± 30,2	64	98,0 ± 36,6	< 0,01
V _D /V _T (%) Ruhe	110	17,5 ± 6,8	64	14,6 ± 5,2	< 0,01
V _D /V _T (%) Belastung	110	23,6 ± 8,7	64	19,4 ± 5,6	< 0,01
V _E /VCO ₂ -slope	110	51,1 ± 14,7	64	36,7 ± 9,7	< 0,01
EQO ₂	110	36,8 ± 8,3	64	31,2 ± 8,0	< 0,01
EQCO ₂	110	43,6 ± 9,4	64	35,9 ± 6,1	< 0,01
Aa-DO ₂ (mmHg)	110	49,0 ± 20,8	64	23,3 ± 12,6	< 0,01
P _{ET} CO ₂ (mmHg) Ruhe	110	25,8 ± 3,9	64	29,0 ± 3,9	< 0,01
P _{ET} CO ₂ (mmHg) AT	110	26,8 ± 5,0	64	31,9 ± 4,6	< 0,01
P _(a-ET) CO ₂ (mmHg)	110	7,3 ± 4,5	64	2,7 ± 3,9	< 0,01
Atemreserve (%)	110	28,3 ± 16,3	64	33,9 ± 18,3	0,04
O ₂ -Puls (ml)	110	8,9 ± 2,7	64	10,7 ± 2,9	< 0,01
O ₂ -Puls (%)	110	83,6 ± 26,5	64	101,2 ± 23,4	< 0,01

3 Ergebnisse

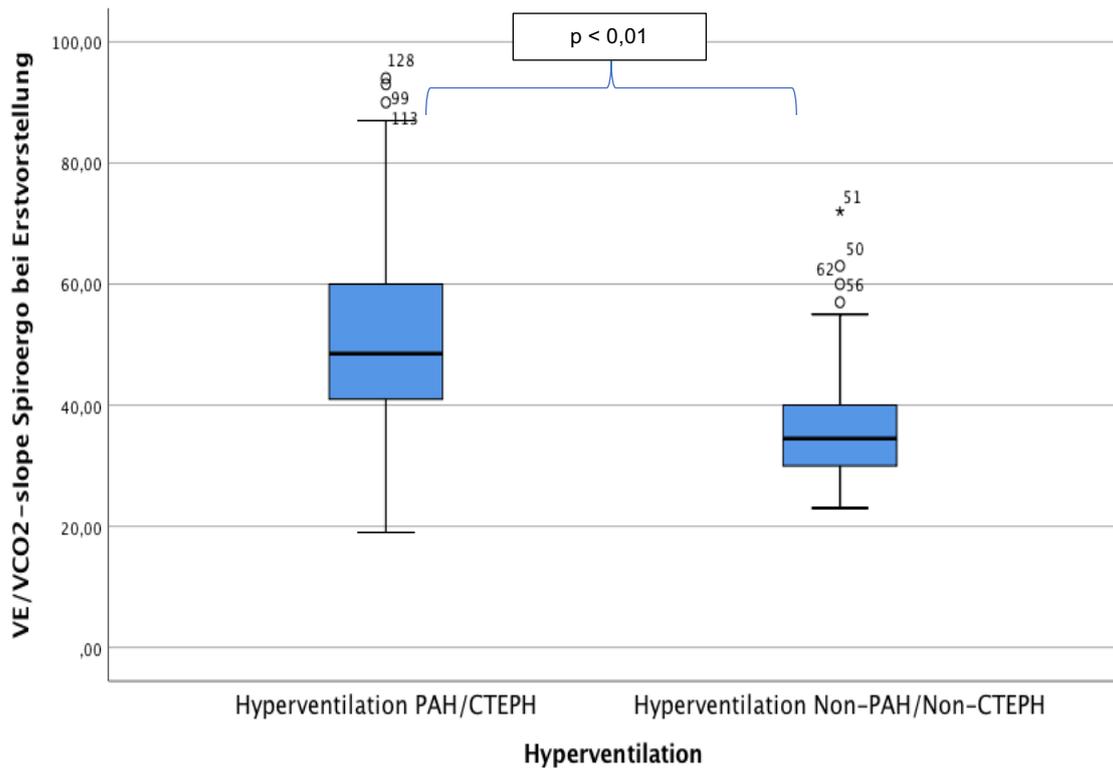


Abbildung 12: Graphische Darstellung des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH/CTEPH“ ($n = 110$) vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ ($n = 64$). CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n : Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe.

3 Ergebnisse

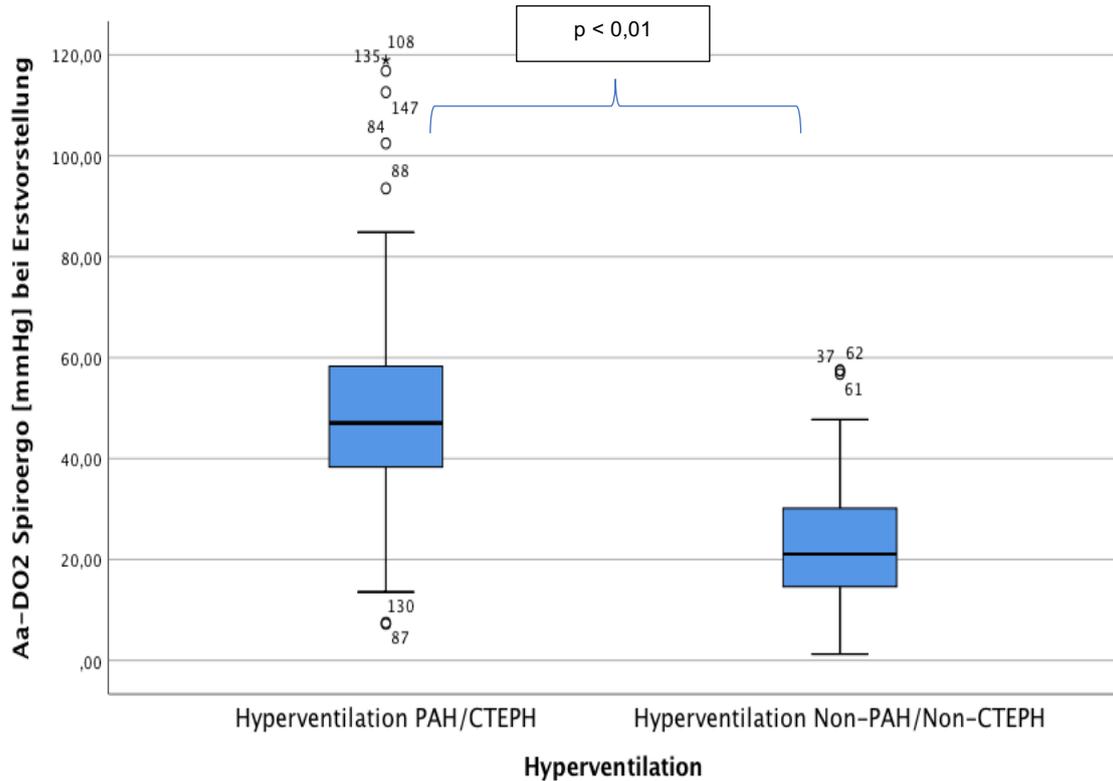


Abbildung 13: Graphische Darstellung des Parameters Aa-DO₂ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH/CTEPH“ (n = 110) vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ (n = 64). Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

3 Ergebnisse

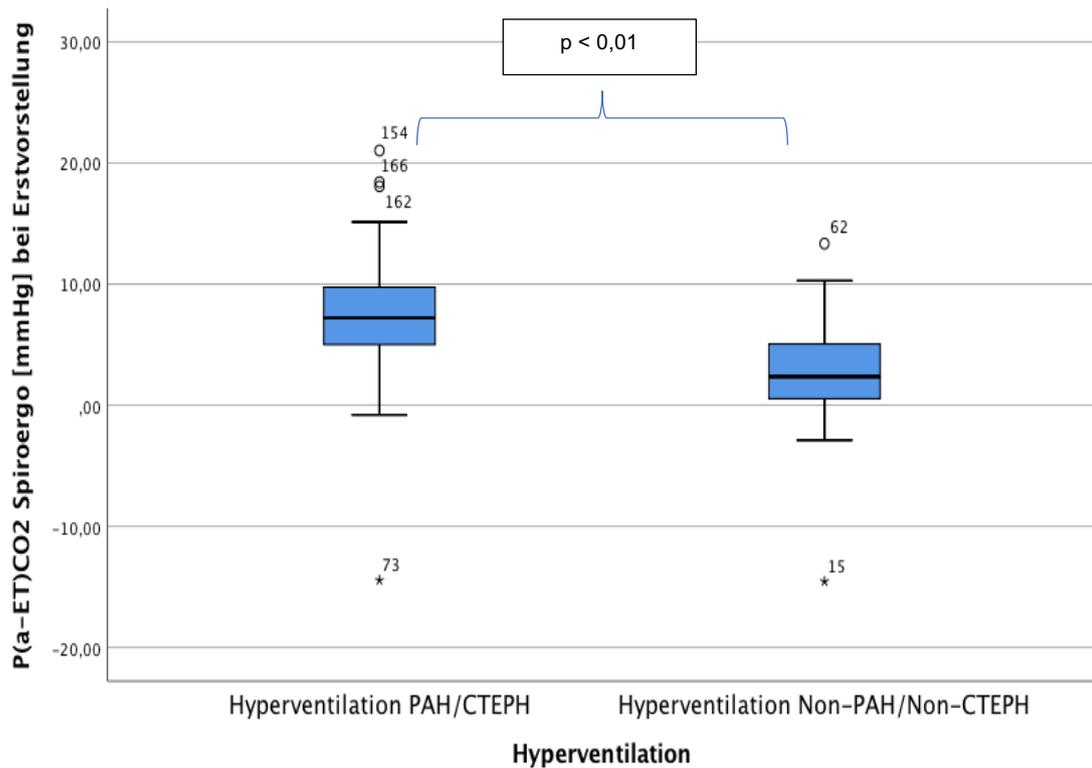


Abbildung 14: Graphische Darstellung des Parameters $P_{(a-ET)CO_2}$ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH/CTEPH“ ($n = 110$) vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ ($n = 64$). CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n : Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

3 Ergebnisse

3.2.7.2 ROC-Analyse und Kreuztabellen der entsprechenden Cut-off-Werte zur Differenzierung „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Im Folgenden wird der Vergleich der Gruppen „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ anhand der verwendeten spiroergometrischen Cut-off-Werte gezeigt.

In Abbildung 15 bis 20 werden die ROC-Kurven für die spiroergometrischen Parameter dargestellt, zu denen anschließend in Tabellen 35 bis 40 die genauen Cut-off-Werte gezeigt werden. Tabelle 41 zeigt eine Zusammenfassung von allen errechneten AUC mit SD und Konfidenzintervall (KI) sowie eine Übersicht von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem und negativ prädiktivem Wert und der p-Werte.

Mittels ROC-Analyse konnte gezeigt werden, dass $Aa-DO_2$, V_E/VCO_2 -slope und $P_{(a-ET)CO_2}$ die Parameter mit der größten AUC sind (vgl. Abbildung 15 bis 20 und Tabelle 41).

Die höchste Sensitivität zur Erkennung von Patienten mit PAH/CTEPH bei Hyperventilation erreicht V_E/VCO_2 -slope mit 83,6 %, bei einer Spezifität von 67,2 %. Gleichzeitig ist dies auch der Parameter mit dem höchsten negativ prädiktiven Wert (70,5 %) bei einem positiven Vorhersagewert von 81,4 %. Als spezifischster Parameter zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ zeigte sich $Aa-DO_2$ mit 82,8 % bei einer Sensitivität von 77,3 %. Zusätzlich erzielte $Aa-DO_2$ auch den höchsten positiven Vorhersagewert mit 88,5 % bei einem negativ prädiktiven Wert von 67,9 % zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“.

3 Ergebnisse

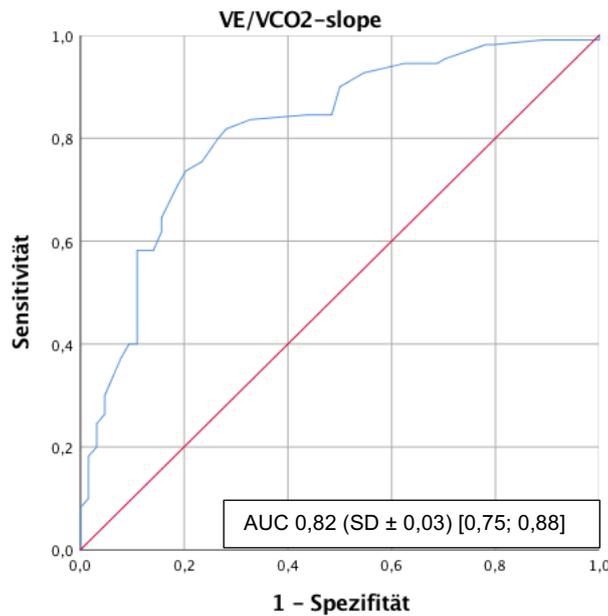


Abbildung 15: Sensitivität und Spezifität des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei einem Cut-off-Wert von $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe.

Tabelle 35: Kreuztabelle V_E/VCO_2 -slope Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off V_E/VCO_2 -slope ($\geq 37,5$)		Gesamt
		$\geq 37,5$	$< 37,5$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	92 (52,9)	18 (10,3)	110 (63,2)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	21 (12,1)	43 (24,7)	64 (36,8)
Gesamt	n (%)	113 (64,9)	61 (35,1)	174 (100,0)

3 Ergebnisse

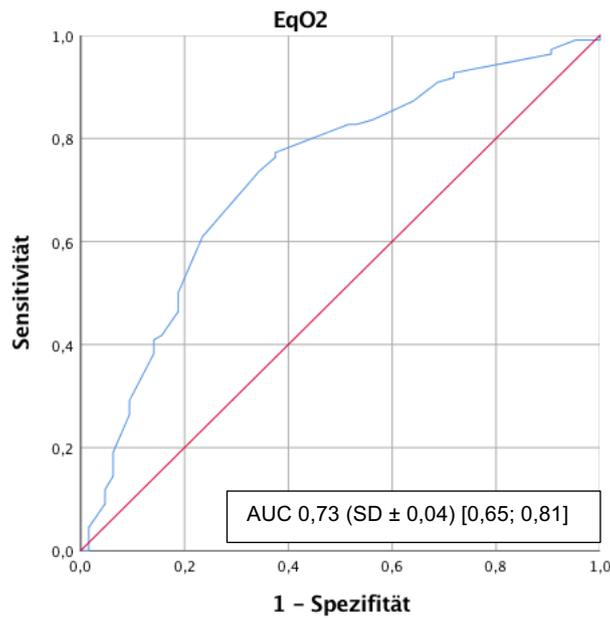


Abbildung 16: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO_2 bei einem Cut-off-Wert von $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 36: Kreuztabelle EQO_2 Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQO_2 ($\geq 30,5$)		Gesamt
		$\geq 30,5$	$< 30,5$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	85 (48,9)	25 (14,4)	110 (63,2)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	24 (13,8)	40 (23,0)	64 (36,8)
Gesamt	n (%)	109 (62,6)	65 (37,4)	174 (100,0)

3 Ergebnisse

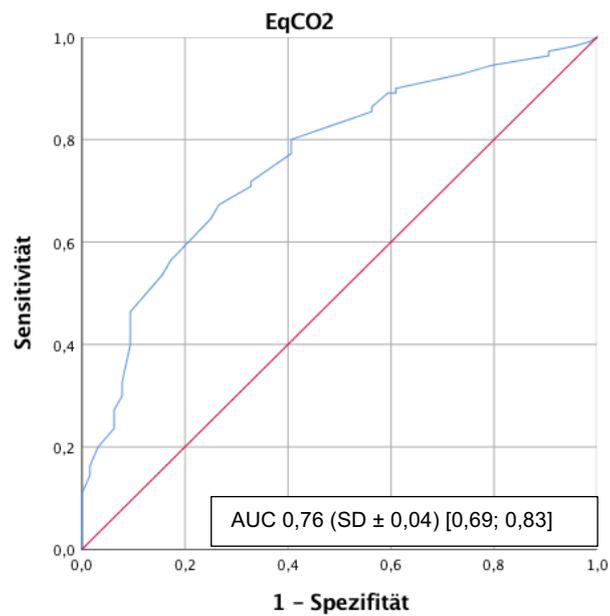


Abbildung 17: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQCO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 37: Kreuztabelle EQCO₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQCO ₂ ($\geq 35,5$)		Gesamt
		$\geq 35,5$	$< 35,5$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	88 (50,6)	22 (12,6)	110 (63,2)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	26 (14,9)	38 (21,8)	64 (36,8)
Gesamt	n (%)	114 (65,5)	60 (34,5)	174 (100,0)

3 Ergebnisse

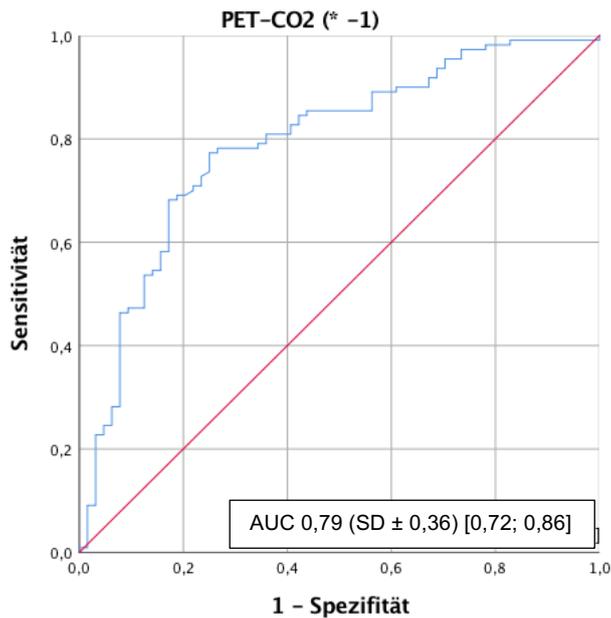


Abbildung 18: Sensitivität und Spezifität des Parameters P_{ETCO_2} AT (* -1) bei einem Cut-off-Wert von $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ETCO_2} : endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck.

Tabelle 38: Kreuztabelle P_{ETCO_2} Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ETCO_2} : endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off P_{ETCO_2} AT ($\leq 31,33$ mmHg)		Gesamt
		$\leq 31,33$ mmHg	$> 31,33$ mmHg	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	91 (52,3)	19 (10,9)	110 (63,2)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	27 (15,5)	37 (21,3)	64 (36,8)
Gesamt	n (%)	118 (67,8)	56 (32,2)	174 (100,0)

3 Ergebnisse

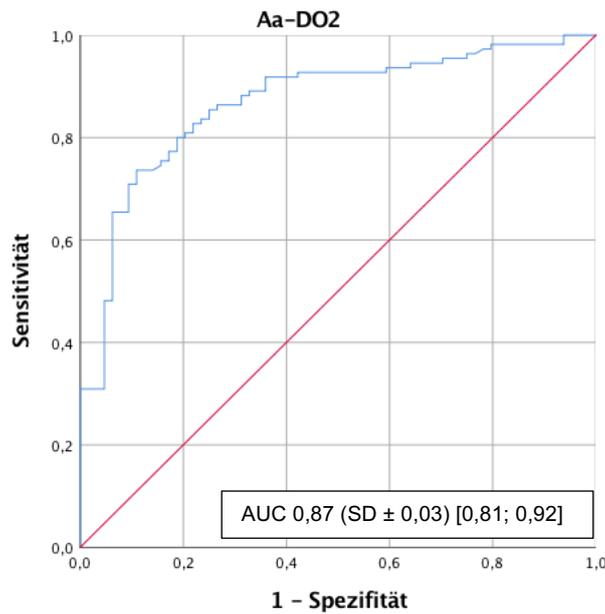


Abbildung 19: Sensitivität und Spezifität des Parameters Aa-DO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 39: Kreuztabelle Aa-DO₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off Aa-DO ₂ ($\geq 36,97$ mmHg)		Gesamt
		$\geq 36,97$ mmHg	$< 36,97$ mmHg	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	85 (48,9)	25 (14,4)	110 (63,2)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	11 (6,3)	53 (30,5)	64 (36,8)
Gesamt	n (%)	96 (55,2)	78 (44,8)	174 (100,0)

3 Ergebnisse

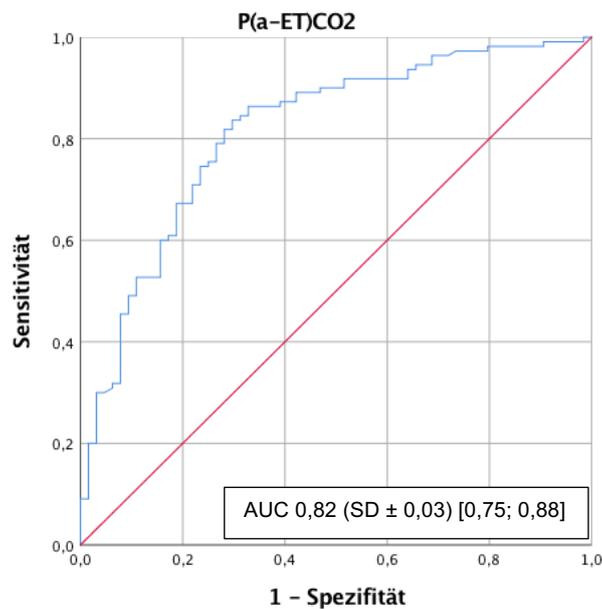


Abbildung 20: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)CO_2}$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 40: Kreuztabelle $P_{(a-ET)CO_2}$ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off $P_{(a-ET)CO_2}$ ($\geq 5,18$ mmHg)		Gesamt
		$\geq 5,18$ mmHg	$< 5,18$ mmHg	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	81 (46,6)	29 (16,7)	110 (63,2)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	15 (8,6)	49 (28,2)	64 (36,8)
Gesamt	n (%)	96 (55,2)	78 (44,8)	174 (100,0)

3 Ergebnisse

Tabelle 41: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation PAH/CTEPH“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; V_E: Atemminutenvolumen; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; %: Prozent.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	AUC \pm SD	Konfidenzintervall
V _E /VCO ₂ -slope	83,6	67,2	81,4	70,5	0,82 \pm 0,03	0,75; 0,88
EQO ₂	77,3	62,5	78,0	61,5	0,73 \pm 0,04	0,65; 0,81
EQCO ₂	80,0	59,4	77,2	63,3	0,76 \pm 0,04	0,69; 0,83
P _{ET} CO ₂ AT	82,7	57,8	77,1	66,1	0,79 \pm 0,04	0,72; 0,86
Aa-DO ₂	77,3	82,8	88,5	67,9	0,87 \pm 0,03	0,81; 0,92
P _{(a-ET)CO₂}	73,6	76,6	84,4	62,8	0,82 \pm 0,03	0,75; 0,88

3.2.7.3 Analyse der Cut-off-Werte hinsichtlich ihrer Güte zur Differenzierung „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

In der folgenden Übersicht (Tabelle 42) wird aufgezeigt, bei welcher Patientenanzahl wie viele positive Cut-off-Parameter vorliegen. Es fällt auf, dass Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ im Vergleich zur Kohorte mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ eine deutlich höhere Anzahl an positiven Cut-off-Parametern aufweisen.

3 Ergebnisse

Tabelle 42: Übersicht der Anzahl positiver Cut-off-Parameter der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_E: Atemminutenvolumen.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	
	n	Anzahl positiver Cut-off-Parameter	n	
V _E /VCO ₂ -slope, EQO ₂ , EQCO ₂ , P _{ET} CO ₂ AT, Aa- DO ₂ , P _{(a-ET)CO₂} , pO ₂ bei Maximal- belastung	4	0	16	
	7	1	12	
	3	2	10	
	3	3	9	
	10	4	7	
	10	5	5	
	13	6	2	
	60	7	1	
V _E /VCO ₂ -slope, P _{ET} CO ₂ AT, Aa- DO ₂ , P _{(a-ET)CO₂} , pO ₂ bei Maximal- belastung	4	0	22	
	7	1	14	
	8	2	15	
	14	3	8	
	13	4	2	
	64	5	1	
V _E /VCO ₂ -slope, P _{ET} CO ₂ AT, Aa- DO ₂ , P _{(a-ET)CO₂}	6	0	24	
	8	1	17	
	11	2	14	
	21	3	7	
	64	4	2	

Der höchste Youden-Index (0,65) wurde für die Variante mit den positiven Cut-off-Parametern der Spiroergometrie mit Ausnahme von EQO₂ und EQCO₂ und zusätzlich dem

3 Ergebnisse

zuvor berechneten Cut-off-Parameter des pO_2 -Spiegels bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie mit einer Anzahl von 3,5 positiven Cut-off-Parametern zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ berechnet. Bei dem errechneten Grenzwert von 3,5 positiven Cut-off-Parametern lag die Sensitivität bei 70,0 % und die Spezifität bei 95,2 %. Eine Übersicht über alle drei bestimmten Youden-Indices sowie die zugehörigen Sensitivitäten, Spezifitäten sowie AUC mit SD und 95 %-Konfidenzintervall zeigt Tabelle 43.

Tabelle 43: Darstellung der Anzahl positiver Cut-off-Parameter, Youden-Indices, Sensitivität, Spezifität sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall zur Erkennung von „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; P_(a-ET)CO₂: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_E: Atemminutenvolumen.

	Anzahl positiver Cut-off-Parameter	Youden-Index	Sensitivität	Spezifität	AUC \pm SD	Konfidenzintervall
V _E /VCO ₂ -slope, EQO ₂ , EQCO ₂ , P _{ET} CO ₂ AT, Aa-DO ₂ , P _(a-ET) CO ₂ , pO ₂ bei Maximalbelastung	4,5	0,63	75,5	87,1	0,87 \pm 0,03	0,82; 0,93
V _E /VCO ₂ -slope, P _{ET} CO ₂ AT, Aa-DO ₂ , P _(a-ET) CO ₂ , pO ₂ bei Maximalbelastung	3,5	0,65	70,0	95,2	0,89 \pm 0,03	0,84; 0,94
V _E /VCO ₂ -slope, P _{ET} CO ₂ AT, Aa-DO ₂ , P _(a-ET) CO ₂	2,5	0,63	77,3	85,9	0,87 \pm 0,03	0,82; 0,92

3 Ergebnisse

Die Berechnung der Sensitivität, Spezifität sowie positiven und negativen Vorhersagewert, der an den bestimmten Anzahl positiver Cut-off-Parameter angrenzenden ganzen Zahlen ist in Tabelle 44 dargestellt. Eine Abrundung führt zu einer höheren Sensitivität, die Aufrundung zu einer verbesserten Spezifität. Die durchschnittlich besten Werte ergeben sich für die Variante der positiven Cut-off-Parameter der Spiroergometrie mit Ausnahme von EQO_2 und $EQCO_2$ und zusätzlich dem Cut-off-Parameter des pO_2 -Spiegels bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie mit einer Sensitivität von 82,7 %, einer Spezifität von 82,3 %, einem positiv prädiktiven Wert von 89,2 % und einem negativen Vorhersagewert von 72,9 %. Eine genaue Auflistung ist Tabelle 49 zu entnehmen.

Tabelle 44: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) der auf- bzw. abgerundeten Anzahl positiver Cut-Off Parameter sowie Anzahl der Patienten (n) zur Erkennung von „Hyperventilation PAH/CTEPH“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_E: Atemminutenvolumen; x: Anzahl positiver Cut-off-Parameter.

3 Ergebnisse

	x	n mit $\geq x$ positive Cut-off-Parameter	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	
		Hyperventilation PAH/ CTEPH	Hyperventilation Non-PAH/ Non-CTEPH				
V _E /VCO ₂ - slope, EQO ₂ , EQCO ₂ , P _{ET} CO ₂ AT, Aa- DO ₂ , P _(a- ET) CO ₂ , pO ₂ bei Maximal- belastung	4	93	15	84,5	75,8	86,1	73,4
	5	83	8	75,5	87,1	91,2	66,7
V _E /VCO ₂ - slope, P _{ET} CO ₂ AT, Aa- DO ₂ , P _(a- ET) CO ₂ , pO ₂ bei Maximal- belastung	3	91	11	82,7	82,3	89,2	72,9
	4	77	3	70,0	95,2	96,3	64,1
V _E /VCO ₂ - slope, P _{ET} CO ₂ AT, Aa- DO ₂ , P _(a- ET) CO ₂	2	96	23	87,3	64,1	80,7	74,5
	3	85	9	77,3	85,9	90,4	68,8

3.3 Vergleich „Hyperventilation bei PAH“ versus „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

In der Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ wurden 64 Patienten erfasst, bei denen eine PAH diagnostiziert wurde. Eine iPAH lag hier bei 31 der 64 Patienten vor (48,4 %), eine aPAH bei Kollagenosen wurde bei 14 Patienten (21,9 %) diagnostiziert, je 7 Patienten (10,9 %) wurden als aPAH bei portaler Hypertension und PAH (nicht näher klassifiziert) eingeordnet, je 2 Patienten (3,1 %) gehörten zu den Untergruppen aPAH bei HIV und hPAH (Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie), bei einem Patienten (1,6 %) lag eine aPAH bei angeborenem Herzfehler vor (siehe Abbildung 21). Die Kontrollgruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ setzt sich aus 64 Patienten zusammen.

Es wurden nicht bei jedem Patienten alle Parameter erhoben; bei wie vielen Patienten der jeweilige Parameter erfasst wurde, wird in den nachfolgenden Tabellen jeweils gezeigt.

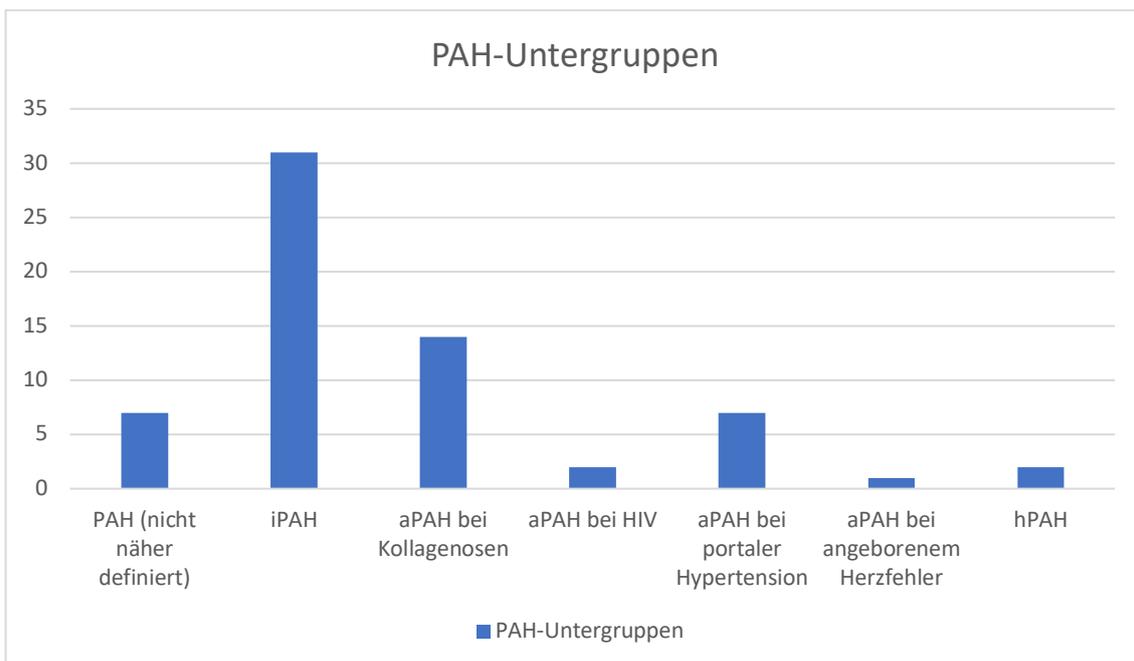


Abbildung 21: Verteilung des Kollektivs „Hyperventilation bei PAH“ auf die jeweiligen PAH-Untergruppen; auf der x-Achse werden die PAH-Untergruppen und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten dargestellt. aPAH: assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie; hPAH: hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie; iPAH: idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

3 Ergebnisse

3.3.1 Anthropometrische Daten

Hinsichtlich der anthropometrischen Daten zeigt sich lediglich beim Alter ein signifikanter Unterschied mit einem Durchschnittsalter von 63,6 Jahren ($SD \pm 13,1$ Jahre) bei den Patienten des Kollektivs „Hyperventilation bei PAH“ im Vergleich zu einem durchschnittlichen Alter von 57,9 Jahren ($SD \pm 14,7$ Jahre) bei dem Kollektiv „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI. Die genauen Werte können Tabelle 45 entnommen werden.

Tabelle 45: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstvorstellung; eigene Darstellung. BMI: Body Mass Index; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH	Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	p-Wert
Patientenkollektiv	64	64	
Geschlecht Männer/Frauen (%)	24/40 (37,5/62,5)	17/47 (26,6/73,4)	0,19
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
Alter (Jahre)	63,6 \pm 13,1	57,9 \pm 14,7	0,02
Größe (cm)	167,6 \pm 9,2	168,9 \pm 8,7	0,44
Gewicht (kg)	78,0 \pm 17,2	78,5 \pm 17,6	0,87
BMI (kg/m^2)	27,7 \pm 5,5	27,7 \pm 5,7	1,00

3.3.2 6-Minuten-Gehtest

Wie in Tabelle 46 zu sehen, zeigt sich im 6MWD eine statistisch signifikant längere Gehstrecke in der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Zudem zeigten die Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ einen signifikant höheren Borg-Dyspnoe-Score. Kein relevanter Unterschied ergibt sich im Borg-Erschöpfungs-Score.

Tabelle 46: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MWD: 6-Minuten-Gehtest; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
6MWD (m)	63	364,6 ± 109,6	63	425,4 ± 106,7	< 0,01
Borg-Dyspnoe-Score nach 6MWD	55	3,9 ± 2,6	63	2,9 ± 2,2	0,02
Borg-Erschöpfungs- Score nach 6MWD	55	3,1 ± 2,8	63	2,8 ± 2,4	0,54

3.3.3 Blutgasanalyse

3.3.3.1 Vergleich der Parameter der Blutgasanalyse „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Tabelle 47 zeigt die Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Signifikant höhere Werte ergaben sich bei pO_2 -, pCO_2 -, SaO_2 - sowie HCO_3 -Spiegel bei den Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“. Bei Laktat Spiegel und BE waren die Werte signifikant niedriger als im Teilkollektiv „Hyperventilation bei PAH“. Einzig der pH-Wert wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Tabelle 47: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; HCO_3 : Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; SaO_2 : Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW \pm SD	n	MW \pm SD	
pH-Wert	62	7,43 \pm 0,03	64	7,43 \pm 0,03	0,91
pCO_2 (mmHg)	64	31,63 \pm 2,67	64	33,35 \pm 2,05	< 0,01
pO_2 (mmHg)	64	74,13 \pm 15,02	64	84,47 \pm 11,22	< 0,01
Laktat (mmol/l)	55	1,26 \pm 0,57	63	1,04 \pm 0,38	0,02
BE (mmol/l)	59	-2,55 \pm 2,37	63	-1,16 \pm 1,58	< 0,01
SaO_2 (%)	61	94,40 \pm 3,13	63	96,77 \pm 1,98	< 0,01
HCO_3 (mmol/l)	55	22,81 \pm 1,95	61	24,04 \pm 1,26	< 0,01

In der Blutgasanalyse nach dem 6MWD waren pH-Wert, BE, pO_2 -, SaO_2 - und HCO_3 -Spiegel bei den Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ signifikant niedriger als bei den Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“. Der Laktat Spiegel war in der

3 Ergebnisse

Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ statistisch signifikant höher. Der pCO₂-Spiegel blieb ohne signifikante Differenz, vgl. Tabelle 48.

Tabelle 48: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehstestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	61	7,42 ± 0,04	64	7,45 ± 0,05	0,01
pCO ₂ (mmHg)	62	30,83 ± 4,11	64	32,20 ± 4,45	0,08
pO ₂ (mmHg)	62	67,99 ± 14,87	64	87,94 ± 14,45	< 0,01
Laktat (mmol/l)	55	2,79 ± 1,62	63	1,76 ± 1,38	< 0,01
BE (mmol/l)	59	-4,13 ± 3,10	63	-1,66 ± 2,19	< 0,01
SaO ₂ (%)	61	92,56 ± 4,67	64	96,87 ± 2,14	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	55	21,48 ± 2,48	62	23,68 ± 1,87	< 0,01

In Tabelle 49 ist die Auswertung der Blutgasanalyse zum Zeitpunkt der Maximalbelastung während der Spiroergometrie dargestellt. Hier waren die Werte bzgl. pCO₂-, pO₂-, Laktat- und SaO₂-Spiegel im Kollektiv „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ signifikant höher. Der pH-Wert war bei den Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ signifikant höher. Für die weiteren Parameter konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 49: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	53	7,42 ± 0,04	61	7,40 ± 0,05	0,04
pCO ₂ (mmHg)	64	30,53 ± 4,69	62	32,47 ± 5,00	0,03
pO ₂ (mmHg)	64	67,48 ± 15,90	62	90,11 ± 15,12	< 0,01
Laktat (mmol/l)	64	3,57 ± 1,54	62	4,60 ± 1,94	< 0,01
BE (mmol/l)	63	-3,55 ± 3,09	62	-3,90 ± 3,38	0,55
SaO ₂ (%)	53	92,48 ± 5,19	61	96,41 ± 2,07	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	53	21,42 ± 2,07	61	21,26 ± 2,21	0,69

3.3.3.2 Youden-Index zur Ermittlung entsprechender Cut-off-Werte zur Differenzierung von „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Die Berechnung der Youden-Indices zur möglichen Unterscheidung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ von denen mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ergab bei einem Cut-off von 78,40 mmHg für den pO₂-Spiegel bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie den höchsten Youden-Index mit 0,64. Die Sensitivität lag hier bei 85,5 %, die Spezifität bei 78,1 % bei einem positiven Vorhersagewert von 84,7 % und einem negativ prädiktiven Wert von 79,1 % (vgl. Tabelle 50).

Die berechneten Youden-Indices für alle weiteren BGA-Parameter mit signifikantem Unterschied lagen zwischen 0,61 (SaO₂-Spiegel bei submaximaler Belastung nach dem 6MWD) und 0,19 (Laktatspiegel in Ruhe).

3 Ergebnisse

Tabelle 50: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO_2 -Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MWD: 6-Minuten-Geh-test; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

	Cut-off-Wert (mmHg)	Youden-Index	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
pO_2 in Ruhe	72,70	0,41	87,5	53,1
pO_2 bei submaximaler Belastung nach 6MWD	77,15	0,60	82,8	77,4
pO_2 bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie	78,40	0,64	85,5	78,1

Tabelle 51 stellt die Verteilung der einzelnen Kollektive in Bezug auf den ermittelten Cut-off-Wert von 78,40 mmHg dar. 50 Patienten des Teilkollektivs „Hyperventilation bei PAH“ wiesen unter maximaler Belastung in der Spiroergometrie einen pO_2 -Spiegel kleiner 78,40 mmHg auf. Bei 53 der Untersuchten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ lag der pO_2 -Spiegel bei Maximalbelastung bei mindestens 78,40 mmHg.

3 Ergebnisse

Tabelle 51: Kreuztabelle pO₂-Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation. n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off pO ₂ bei Spiroergometrie (< 78,40 mmHg)		Gesamt
		< 78,40 mmHg	≥ 78,40 mmHg	
Hyperventilation PAH	n (%)	50 (39,7)	14 (11,1)	64 (50,8)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	9 (7,1)	53 (42,1)	62 (49,2)
Gesamt	n (%)	59 (46,8)	67 (53,2)	126 (100,0)

3.3.4 Bodyplethysmographie

In der Bodyplethysmographie ergab der Vergleich signifikant höhere Werte bei FVC, FEV₁, TLC sowie DLCO-VA im Kollektiv „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Der Tiffeneau-Index und das RV zeigten keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 52).

Der maximale berechnete Youden-Index der Parameter mit signifikanten Unterschieden lag bei 0,41 für DLCO/VA. Eine Aufstellung ist Tabelle 53 zu entnehmen.

Tabelle 52: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; RV: Residualvolumen; SD: Standardabweichung; TLC: totale Lungenkapazität; VA: Alveolarvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
FVC (% v. Soll)	62	90,6 ± 19,9	61	100,3 ± 21,2	0,01
FEV ₁ (% v. Soll)	63	85,0 ± 18,6	61	94,7 ± 27,1	0,02
FEV ₁ /FVC (% v. Soll)	60	73,1 ± 8,2	52	76,0 ± 11,5	0,13
RV (% v. Soll)	62	106,9 ± 28,1	59	112,0 ± 29,5	0,33
TLC (% v. Soll)	57	93,4 ± 15,5	58	101,3 ± 15,5	0,01
DLCO-VA (% v. Soll)	57	66,8 ± 20,7	58	81,1 ± 14,2	< 0,01

Tabelle 53: Youden-Indices der Parameter mit signifikantem Unterschied in der Bodyplethysmographie zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; TLC: totale Lungenkapazität; VA: Alveolarvolumen.

	FVC	FEV ₁	TLC	DLCO/VA
Youden-Index	0,24	0,32	0,29	0,41

3.3.5 Echokardiographie

In der Echokardiographie wiesen Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ eine signifikant geringere TAPSE als Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ auf. SPAP, RA-Größe, LVEI und Tei-Index waren bei Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ signifikant höher. Eine Übersicht ist in Tabelle 54 gezeigt.

Tabelle 54: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitätsindex; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; RA: rechter Vorhof; SD: Standardabweichung; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
sPAP (mmHg)	53	54,8 ± 17,6	27	30,0 ± 8,6	< 0,01
RA-Größe (cm ²)	62	21,9 ± 7,6	62	14,2 ± 5,5	< 0,01
LVEI	58	1,11 ± 0,23	56	0,96 ± 0,08	< 0,01
TEI	41	0,54 ± 0,39	33	0,36 ± 0,21	0,01
TAPSE (mm)	61	20,5 ± 5,8	59	23,1 ± 6,6	0,04

3.3.6 Rechtsherzkatheter

Beim Vergleich der Daten aus dem Rechtsherzkatheter waren mPAP, PAWP und PVR bei „Hyperventilation bei PAH“ signifikant höher als bei „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“. Keinen signifikanten Unterschied zeigten das HZV sowie der Herzindex (vgl. Tabelle 55)

Tabelle 55: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“, vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolum; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PAWP pulmonal arterieller Mitteldruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
mPAP (mmHg)	57	39,5 ± 9,7	41	13,7 ± 3,1	< 0,01
PAWP (mmHg)	57	9,7 ± 3,8	41	5,1 ± 2,8	< 0,01
PVR (dyn/sec/cm ²)	57	514,4 ± 249,6	41	148,7 ± 69,7	< 0,01
HZV (l/min)	57	5,0 ± 1,1	41	5,2 ± 1,2	0,35
CI (l/min/m ²)	57	2,7 ± 0,6	40	2,8 ± 0,6	0,35

3.3.7 Spiroergometrie

3.3.7.1 Vergleich spiroergometrischer Parameter zwischen „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

In Bezug auf die spiroergometrischen Parameter waren VO_2 , maximale Watt-Leistung, $P_{ET}CO_2$ und O_2 -Puls bei Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ signifikant niedriger. V_D/V_T , V_E/VCO_2 , EQO_2 , $EQCO_2$, $Aa-DO_2$ und $P_{(a-ET)}CO_2$ waren in der Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ signifikant höher als in der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.

Lediglich die Atemreserve war bei den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 56). Mittels Boxplot wurden V_E/VCO_2 -slope, $Aa-DO_2$ sowie $P_{(a-ET)}CO_2$ graphisch in Abbildung 22 bis 24 gesondert dargestellt.

3 Ergebnisse

Tabelle 56: Daten der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung; eigene Darstellung. Aa-DO₂: Alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AR: Atemreserve; AT: anaerobe Schwelle; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; P_(a-ET)CO₂: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; O₂: Sauerstoff; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_D: Totraumvolumen; V_E: Atemminutenvolumen; VO₂: Sauerstoffaufnahme; V_T: Atemzugvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation PAH		Hyperventilation Non-PAH/Non- CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
VO _{2Peak} (ml/min/kg)	64	13,0 ± 3,8	64	17,9 ± 5,6	< 0,01
VO _{2Peak} (% v. Soll)	64	65,1 ± 21,1	64	83,5 ± 19,9	< 0,01
Work Load Max (Watt)	64	69,4 ± 27,3	64	98,0 ± 36,6	< 0,01
V _D /V _T (%) Ruhe	64	17,2 ± 6,9	64	14,6 ± 5,2	0,02
V _D /V _T (%) Belastung	64	23,7 ± 8,4	64	19,4 ± 5,6	< 0,01
V _E /VCO ₂ -slope	64	51,1 ± 15,0	64	36,7 ± 9,8	< 0,01
EQO ₂	64	36,2 ± 7,8	64	31,2 ± 8,0	< 0,01
EQCO ₂	64	42,6 ± 8,0	64	35,9 ± 6,1	< 0,01
Aa-DO ₂ (mmHg)	64	49,7 ± 21,2	64	23,3 ± 12,6	< 0,01
P _{ET} CO ₂ (mmHg) Ruhe	64	26,2 ± 3,6	64	29,0 ± 3,9	< 0,01
P _{ET} CO ₂ (mmHg) AT	64	27,4 ± 4,4	64	31,9 ± 4,6	< 0,01
P _(a-ET) CO ₂ (mmHg)	64	5,8 ± 4,1	64	2,7 ± 3,9	< 0,01
Atemreserve (%)	64	28,5 ± 17,3	64	33,9 ± 18,3	0,09
O ₂ -Puls (ml)	64	8,8 ± 3,1	64	10,7 ± 2,9	< 0,01
O ₂ -Puls (%)	64	83,9 ± 30,7	64	101,2 ± 23,4	< 0,01

3 Ergebnisse

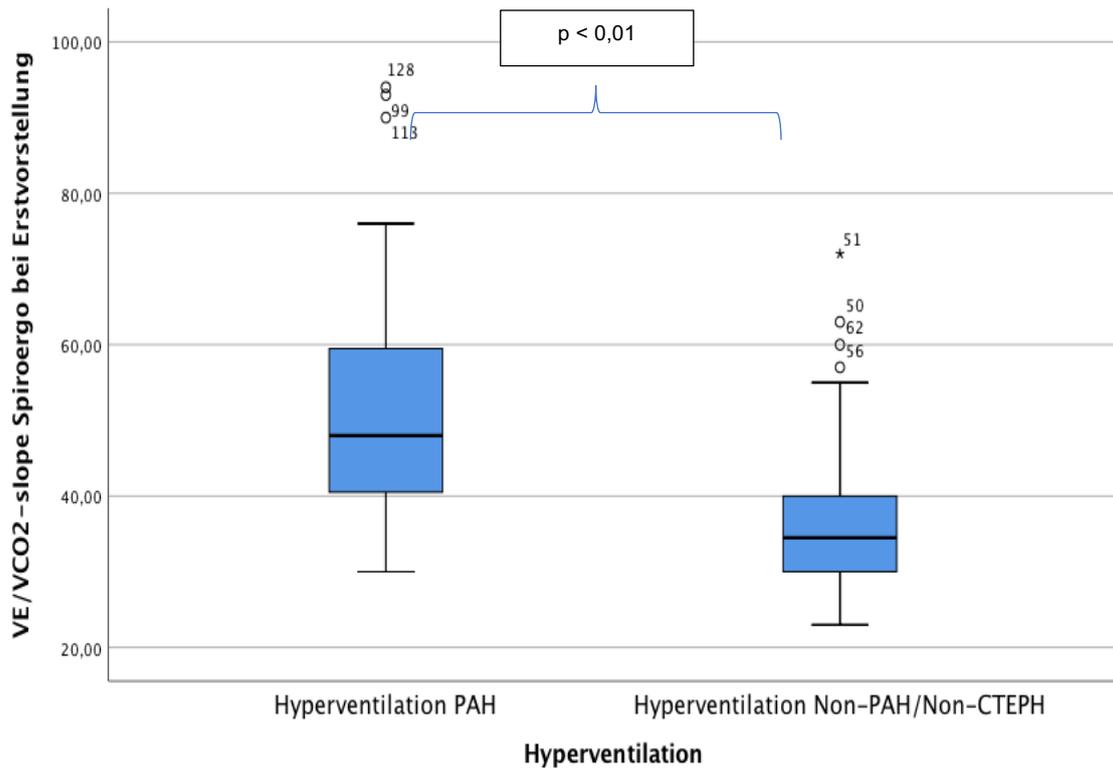


Abbildung 22: Graphische Darstellung des Parameters V_E/V_{CO_2} bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH“ ($n = 64$) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ($n = 64$). n : Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; V_{CO_2} : Kohlendioxidabgabe.

3 Ergebnisse

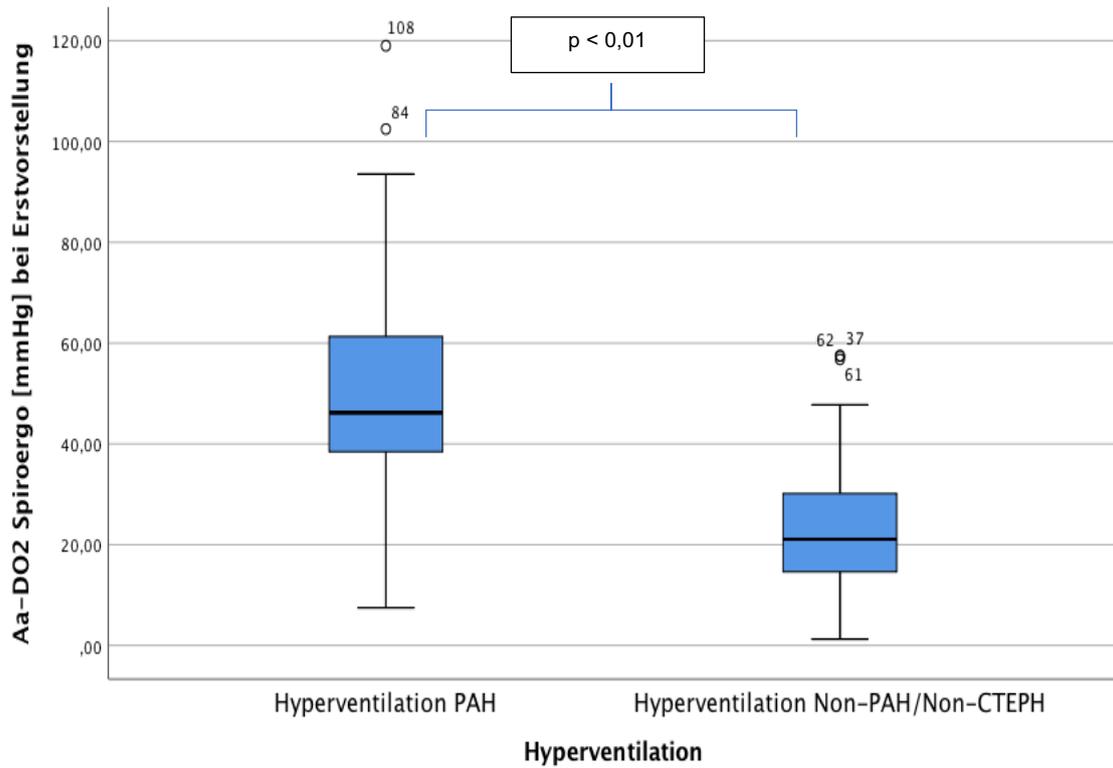


Abbildung 23: Graphische Darstellung des Parameters Aa-DO₂ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH“ (n = 64) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64). Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

3 Ergebnisse

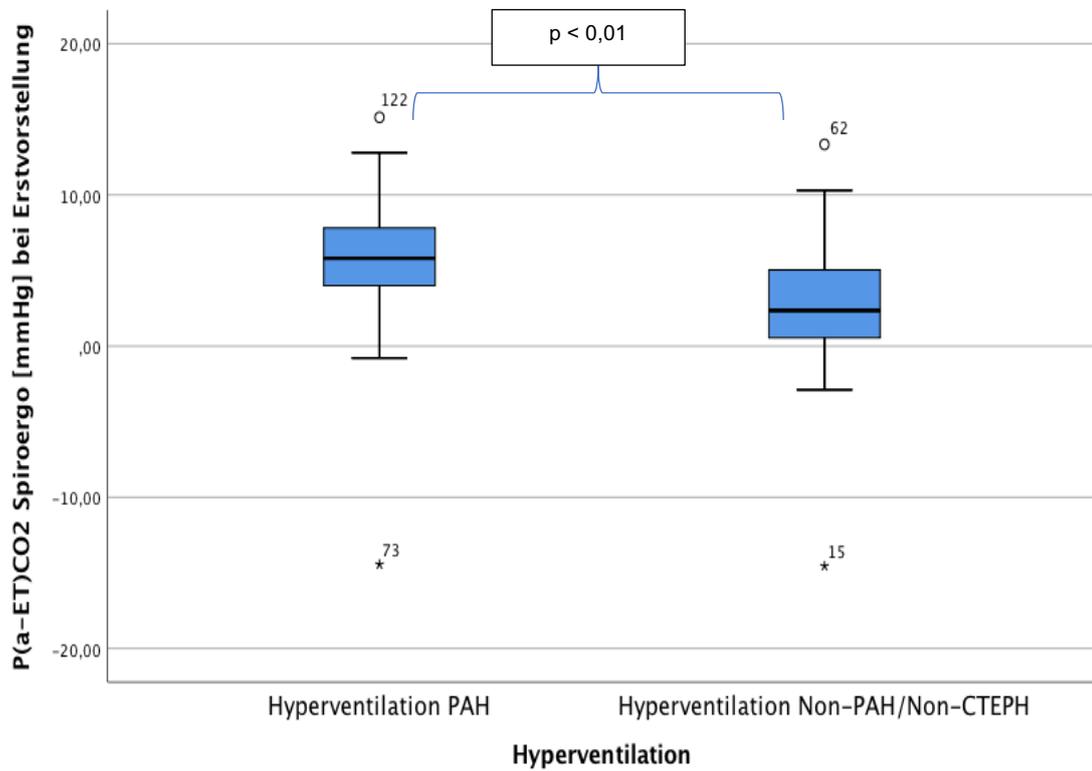


Abbildung 24: Graphische Darstellung des Parameters $P_{(a-ET)CO_2}$ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH“ ($n = 64$) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ($n = 64$). n : Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

3 Ergebnisse

3.3.7.2 ROC-Analyse und Kreuztabellen der entsprechenden Cut-off-Werte zur Differenzierung „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Nachfolgend ist der Vergleich der spiroergometrischen Cut-off-Werte der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ in Tabellen 57 bis 62 dargestellt.

In Abbildung 25 bis 30 werden die ROC-Kurven für die spiroergometrischen Parameter abgebildet. Tabelle 63 zeigt eine Übersicht von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem und negativ prädiktivem Wert, p-Wert sowie alle AUC mit SD und Konfidenzintervall.

Mittels ROC-Analyse konnte gezeigt werden, dass auch im Vergleich der reinen PAH-Gruppe $Aa-DO_2$ und V_E/VCO_2 -slope die Parameter mit der maximalen AUC sind. Anders als in der, mit dem CTEPH-Kollektiv kombinierten, Auswertung erreicht der Parameter P_{ET-CO_2} den dritthöchsten AUC-Wert (vgl. Abbildung 25 bis 30 sowie Tabelle 63).

Die höchste Sensitivität zur Erkennung von Patienten mit Hyperventilation bei PAH“ erreicht P_{ET-CO_2} bei AT mit 82,8 %, bei einer Spezifität von 57,8 %. Den höchsten positiven und negativen Vorhersagewert sowie die höchste Spezifität zur Erkennung der Patienten mit PAH bei Hyperventilation erreicht $Aa-DO_2$ mit 82,0 % (PPW), 79,1 % (NPW) und 82,8 % (Spezifität). Die Sensitivität liegt hier bei 78,1 % (siehe Tabelle 63).

3 Ergebnisse

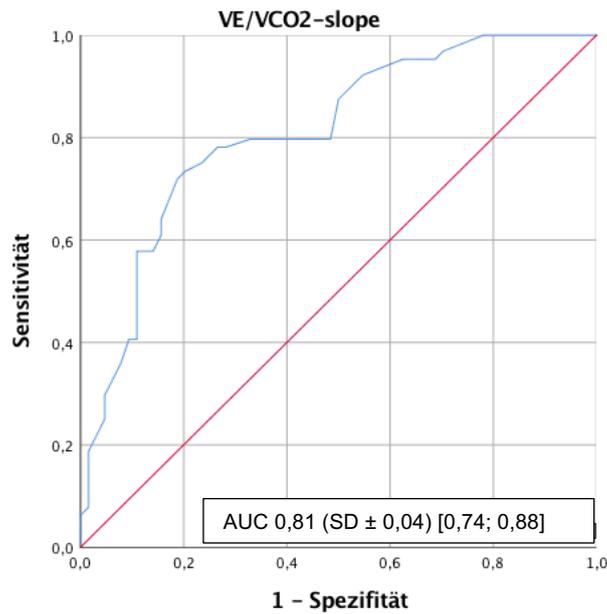


Abbildung 25: Sensitivität und Spezifität des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei einem Cut-off-Wert $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe.

Tabelle 57: Kreuztabelle V_E/VCO_2 -slope Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off V_E/VCO_2 -slope ($\geq 37,5$)		Gesamt
		$\geq 37,5$	$< 37,5$	
Hyperventilation bei PAH	n (%)	51 (39,8)	13 (10,2)	64 (50,0)
Hyperventilation Non PAH/Non CTEPH	n (%)	21 (16,4)	43 (33,6)	64 (50,0)
Gesamt	n (%)	72 (56,3)	56 (43,8)	128 (100,0)

3 Ergebnisse

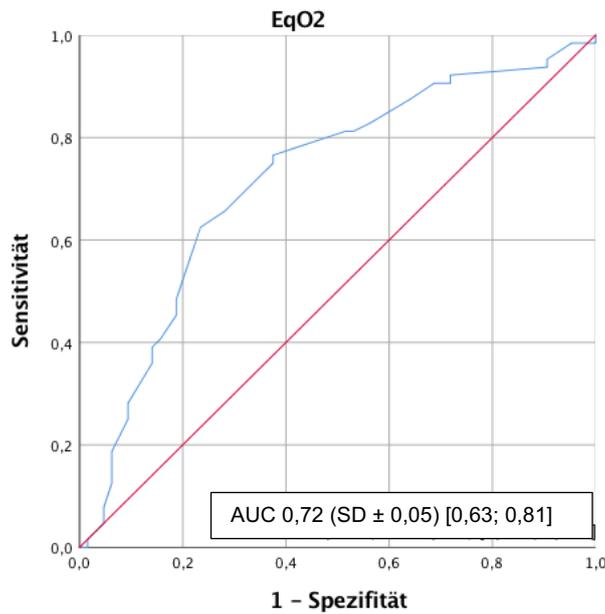


Abbildung 26: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO_2 bei einem Cut-off-Wert $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 58: Kreuztabelle EQO_2 Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQO_2 ($\geq 30,5$)		Gesamt
		$\geq 30,5$	$< 30,5$	
Hyperventilation PAH	n (%)	49 (38,3)	15 (11,7)	64 (50,0)
Hyperventilation Non PAH/Non CTEPH	n (%)	24 (18,8)	40 (31,3)	64 (50,0)
Gesamt	n (%)	73 (57,0)	55 (43,0)	128 (100,0)

3 Ergebnisse

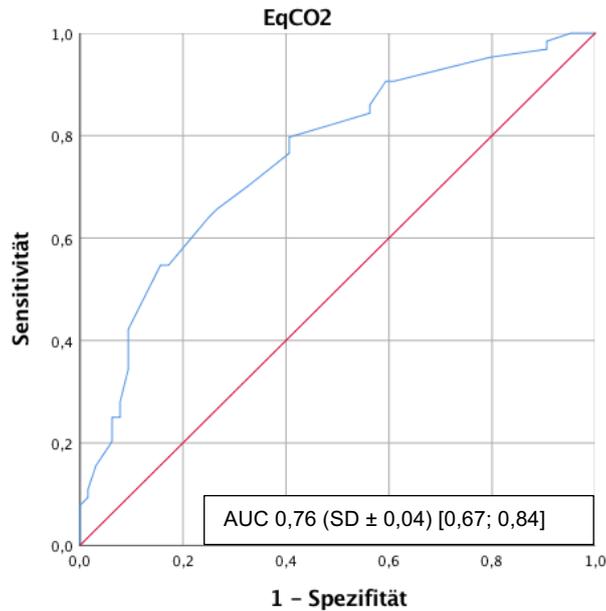


Abbildung 27: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQCO₂ bei einem Cut-off-Wert $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 59: Kreuztabelle EQCO₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQCO ₂ ($\geq 35,5$)		Gesamt
		$\geq 35,5$	$< 35,5$	
Hyperventilation PAH	n	51	13	64
	(%)	(39,8)	(10,2)	(50,0)
Hyperventilation Non PAH/Non CTEPH	n	26	38	64
	(%)	(20,3)	(29,7)	(50,0)
Gesamt	n	77	51	128
	(%)	(60,2)	(39,8)	(100,0)

3 Ergebnisse

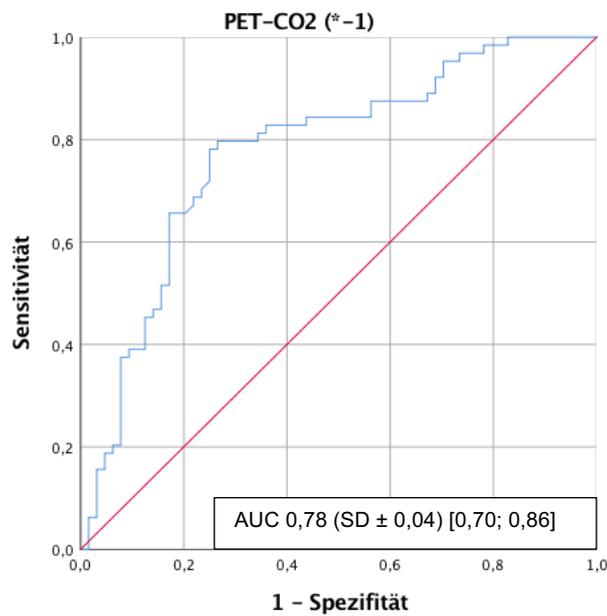


Abbildung 28: Sensitivität und Spezifität des Parameters P_{ETCO_2} AT (* -1) bei einem Cut-off-Wert $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. AT: anaerobe Schwelle; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ETCO_2} : endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck.

Tabelle 60: Kreuztabelle P_{ETCO_2} Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. AT: anaerobe Schwelle; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ETCO_2} : endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off P_{ETCO_2} AT ($\leq 31,33$ mmHg)		Gesamt
		$\leq 31,33$ mmHg	$> 31,33$ mmHg	
Hyperventilation PAH	n	53	11	64
	(%)	(41,4)	(8,6)	(50,0)
Hyperventilation Non PAH/Non CTEPH	n	27	37	64
	(%)	(21,1)	(28,9)	(50,0)
Gesamt	n	80	48	128
	(%)	(62,5)	(37,5)	(100,0)

3 Ergebnisse

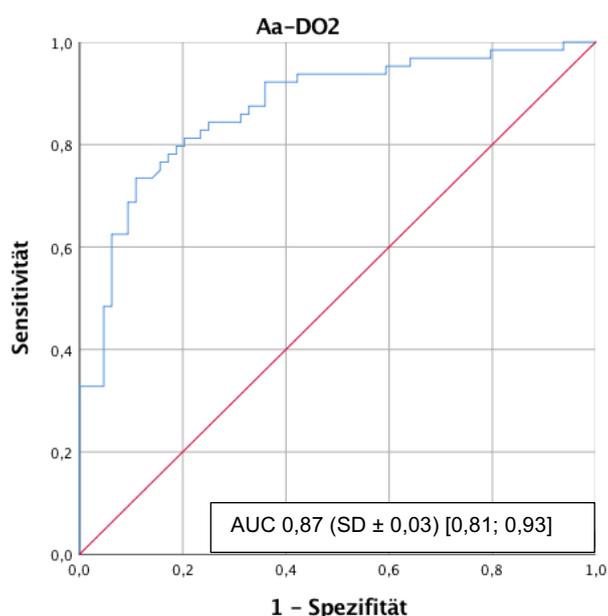


Abbildung 29: Sensitivität und Spezifität des Parameters Aa-DO₂ bei einem Cut-off-Wert $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 61: Kreuztabelle Aa-DO₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off Aa-DO ₂ ($\geq 36,97$ mmHg)		Gesamt
		$\geq 36,97$ mmHg	$< 36,97$ mmHg	
Hyperventilation PAH	n	50	14	64
	(%)	(39,1)	(10,9)	(50,0)
Hyperventilation Non PAH/Non CTEPH	n	11	53	64
	(%)	(8,6)	(41,4)	(50,0)
Gesamt	n	61	67	128
	(%)	(47,7)	(52,3)	(100,0)

3 Ergebnisse

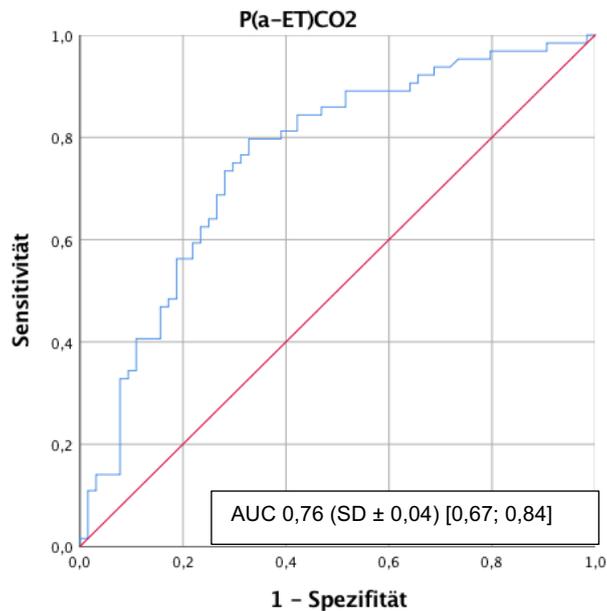


Abbildung 30: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)CO_2}$ bei einem Cut-off-Wert $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 62: Kreuztabelle $P_{(a-ET)CO_2}$ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off $P_{(a-ET)CO_2}$ ($\geq 5,18$ mmHg)		Gesamt
		$\geq 5,18$ mmHg	$< 5,18$ mmHg	
Hyperventilation PAH	n (%)	39 (30,5)	25 (19,6)	64 (50,0)
Hyperventilation Non PAH/Non CTEPH	n (%)	15 (11,7)	49 (38,3)	64 (50,0)
Gesamt	n (%)	54 (42,2)	74 (57,8)	128 (100,0)

3 Ergebnisse

Tabelle 63: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation PAH“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AT: anaerobe Schwelle; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; V_E: Atemminutenvolumen; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; %: Prozent.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	AUC \pm SD	Konfidenzintervall
V _E /VCO ₂ -slope	79,7	67,2	70,8	76,8	0,81 \pm 0,04	0,74; 0,88
EQO ₂	76,6	62,5	67,1	72,7	0,72 \pm 0,05	0,63; 0,81
EQCO ₂	79,7	59,4	66,2	74,5	0,76 \pm 0,04	0,67; 0,84
P _{ET} CO ₂ AT	82,8	57,8	66,3	77,1	0,78 \pm 0,04	0,70; 0,86
Aa-DO ₂	78,1	82,8	82,0	79,1	0,87 \pm 0,03	0,81; 0,93
P _{(a-ET)CO₂}	60,9	76,6	72,2	66,2	0,76 \pm 0,04	0,67; 0,84

3.4 Vergleich „Hyperventilation bei CTEPH“ versus „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Im Teilkollektiv „Hyperventilation bei CTEPH“ wurden 46 Patienten erfasst. Die Kontrollgruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ setzt sich weiterhin aus 64 Patienten zusammen.

Es wurden nicht bei jedem Patienten alle Parameter erhoben; bei wie vielen Patienten der jeweilige Parameter erfasst wurde, wird in den nachfolgenden Tabellen jeweils gezeigt.

3.4.1 Anthropometrische Daten

Im Alter unterschieden sich beide Gruppen signifikant. Der Altersdurchschnitt der Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“ war deutlich höher, nämlich 66,8 Jahre (SD \pm 11,9 Jahre), das Alter in der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ betrug dagegen im Mittel 57,9 Jahre (SD \pm 14,7 Jahre). Der Männer- und Frauenanteil im Teilkollektiv „Hyperventilation bei CTEPH“ betrug 43,5 % zu 56,5 % und 26,6 % zu 73,4 % bei den Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Auch die übrigen anthropometrischen Daten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Eine genaue Aufstellung der anthropometrischen Daten zeigt Tabelle 64.

Tabelle 64: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstvorstellung. BMI: Body Mass Index; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation CTEPH	Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	p-Wert
Patientenkollektiv	46	64	
Geschlecht Männer/Frauen (%)	20/26 (43,5/56,5)	17/47 (26,6/73,4)	0,06
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
Alter (Jahre)	66,8 \pm 11,9	57,9 \pm 14,7	0,02
Größe (cm)	171,0 \pm 8,9	168,9 \pm 8,7	0,44
Gewicht (kg)	80,2 \pm 13,8	78,5 \pm 17,6	0,87
BMI (kg/m ²)	27,5 \pm 4,2	27,7 \pm 5,7	1,00

3.4.2 6-Minuten-Gehtest

Das Ergebnis des 6MWD sowie die Borg-Scores zeigten im Vergleich „Hyperventilation bei CTEPH“ mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die erhobenen Werte sind Tabelle 65 zu entnehmen.

Tabelle 65: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MWD: 6-Minuten-Gehtest; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
6MWD (m)	46	385,0 ± 115,0	63	425,4 ± 106,7	0,06
Borg-Dyspnoe-Score nach 6MWD	45	3,2 ± 2,2	63	2,9 ± 2,2	0,48
Borg-Erschöpfungs- Score nach 6MWD	45	2,4 ± 2,1	63	2,8 ± 2,4	0,34

3.4.3 Blutgasanalyse

3.4.3.1 Vergleich der Parameter der Blutgasanalyse „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Tabelle 66 zeigt die Ergebnisse der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Die Gruppe mit „Hyperventilation bei CTEPH“ wies bei BE, $p\text{CO}_2$ -, $p\text{O}_2$ -, SaO_2 - und HCO_3 -Spiegel signifikant niedrigere Werte auf. In den anderen gemessenen Parametern konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 66: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO_3 : Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $p\text{CO}_2$: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; $p\text{O}_2$: Sauerstoffpartialdruck; SaO_2 : Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW \pm SD	n	MW \pm SD	
pH-Wert	46	7,43 \pm 0,03	61	7,40 \pm 0,05	0,92
$p\text{CO}_2$ (mmHg)	46	32,29 \pm 2,79	62	32,47 \pm 5,00	0,03
$p\text{O}_2$ (mmHg)	46	73,21 \pm 12,54	62	90,11 \pm 15,12	< 0,01
Laktat (mmol/l)	46	1,06 \pm 0,40	62	4,60 \pm 1,94	0,76
BE (mmol/l)	46	-2,20 \pm 2,61	62	-3,90 \pm 3,38	0,02
SaO_2 (%)	46	94,64 \pm 3,07	61	96,41 \pm 2,07	< 0,01
HCO_3 (mmol/l)	46	23,12 \pm 2,03	61	21,26 \pm 2,21	0,01

Nach submaximaler Belastung im Rahmen des 6MWD waren die Parameter pH-Wert, BE, $p\text{O}_2$ -, SaO_2 - und HCO_3 -Spiegel signifikant niedriger bei den Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“. Laktat- und $p\text{CO}_2$ -Spiegel wiesen keine signifikante Differenz auf (siehe Tabelle 67).

3 Ergebnisse

Tabelle 67: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehstestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	46	7,42 ± 0,03	61	7,40 ± 0,05	0,01
pCO ₂ (mmHg)	46	32,10 ± 3,65	62	32,47 ± 5,00	0,90
pO ₂ (mmHg)	46	69,96 ± 14,03	62	90,11 ± 15,12	< 0,01
Laktat (mmol/l)	46	2,25 ± 1,56	62	4,60 ± 1,94	0,09
BE (mmol/l)	46	-3,11 ± 2,90	62	-3,90 ± 3,38	< 0,01
SaO ₂ (%)	46	93,31 ± 3,86	61	96,41 ± 2,07	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	46	22,36 ± 2,23	61	21,26 ± 2,21	< 0,01

Unter maximaler Belastung während der Spiroergometrie waren Laktat-, pO₂- und SaO₂-Spiegel auf Seiten des Kollektivs „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ signifikant höher. Die weiteren erhobenen Parameter ergaben, wie in Tabelle 68 dargestellt, keinen signifikanten Unterschied.

3 Ergebnisse

Tabelle 68: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	45	7,40 ± 0,40	61	7,40 ± 0,05	0,70
pCO ₂ (mmHg)	46	32,70 ± 4,99	62	32,47 ± 5,00	0,81
pO ₂ (mmHg)	46	68,31 ± 14,12	62	90,11 ± 15,12	< 0,01
Laktat (mmol/l)	46	3,52 ± 21,4	62	4,60 ± 1,94	< 0,01
BE (mmol/l)	46	-3,21 ± 3,76	62	-3,90 ± 3,38	0,32
SaO ₂ (%)	45	92,48 ± 4,90	61	96,41 ± 2,07	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	45	21,58 ± 2,28	61	21,26 ± 2,21	0,47

3.4.3.2 Youden-Index zur Ermittlung entsprechender Cut-off-Werte in der BGA zur Differenzierung von „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Auch bei Betrachtung der Kohorten mit „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ konnte der höchste Youden-Index (0,69) für den Cut-off des pO₂-Spiegels bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie berechnet werden. Der Cut-off lag bei 79,05 mmHg bei einer Sensitivität von 83,9 % und einer Spezifität von 84,8 % (siehe Tabelle 69).

Die für die weiteren BGA-Parameter mit signifikantem Unterschied berechneten Youden-Indices lagen zwischen 0,66 (SaO₂-Spiegel bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie) und 0,01 (pH-Wert bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie).

3 Ergebnisse

Tabelle 69: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO_2 -Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MDW: 6-Minuten-Gehtest; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

	Cut-off-Wert (mmHg)	Youden-Index	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
pO_2 in Ruhe	78,85	0,46	70,3	76,1
pO_2 bei submaximaler Belastung nach 6MWD	73,35	0,54	89,1	65,2
pO_2 bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie	79,05	0,69	83,9	84,8

Tabelle 70 zeigt die Anzahl der Patienten pro Kohorte, die unter- bzw. oberhalb des bestimmten Cut-off-Wertes lag. Bei 39 Patienten des Kollektivs „Hyperventilation bei CTEPH“ lag der pO_2 -Spiegel bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie unter 79,05 mmHg. 52 Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ wiesen einen pO_2 -Spiegel von 79,05 mmHg und höher auf.

3 Ergebnisse

Tabelle 70: Kreuztabelle pO₂-Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off pO ₂ bei Spiroergometrie (< 79,05 mmHG)		Gesamt
		< 79,05 mmHg	≥ 79,05 mmHg	
Hyperventilation CTEPH	n (%)	39 (36,1)	7 (6,5)	46 (42,6)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	10 (9,3)	52 (48,1)	62 (57,4)
Gesamt	n (%)	49 (45,4)	59 (54,6)	108 (100,0)

3.4.4 Bodyplethysmographie

Wie in Tabelle 71 zu erkennen, gab es keinerlei signifikanten Unterschied der Lungenfunktions-Messwerte zwischen den Kollektiven „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ in der Bodyplethysmographie.

Da im Vergleich dieser beiden Kohorten kein Parameter einen signifikanten Unterschied aufweist, erfolgte keine Berechnung des Youden-Index.

Tabelle 71: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; RV: Residualvolumen; SD: Standardabweichung; TLC: totale Lungenkapazität; VA: Alveolarvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
FVC (% v. Soll)	46	95,5 ± 16,1	61	100,3 ± 21,2	0,19
FEV ₁ (% v. Soll)	46	90,1 ± 17,2	61	94,7 ± 27,1	0,29
FEV ₁ /FVC (% v. Soll)	45	72,1 ± 7,7	52	76,0 ± 11,5	0,06
RV (% v. Soll)	45	101,8 ± 24,8	59	112,0 ± 29,5	0,06
TLC (% v. Soll)	41	95,6 ± 12,2	58	101,3 ± 15,5	0,05
DLCO-VA (% v. Soll)	45	76,5 ± 12,9	58	81,1 ± 14,2	0,10

3.4.5 Echokardiographie

In der Echokardiographie waren sPAP, RA-Größe sowie LVEI bei der Gruppe „Hyperventilation bei CTEPH“ signifikant höher. Beim Tei-Index und TAPSE zeigte sich kein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 72).

Tabelle 72: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitätsindex; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; RA: rechter Vorhof; SD: Standardabweichung; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
sPAP (mmHg)	33	58,9 ± 17,3	27	30,0 ± 8,6	< 0,01
RA-Größe (cm ²)	44	20,3 ± 7,4	62	14,2 ± 5,5	< 0,01
LVEI	36	1,10 ± 0,23	56	0,96 ± 0,08	< 0,01
TEI	28	0,45 ± 0,24	33	0,36 ± 0,21	0,12
TAPSE (mm)	42	22,0 ± 5,3	59	23,1 ± 6,6	0,38

3.4.6 Rechtsherzkatheter

Bei den Daten des Rechtskatheters waren bei „Hyperventilation bei CTEPH“ mPAP, PAWP und PVR statistisch signifikant höher als bei „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. HZV und der Herzindex der beiden Gruppen ergaben dagegen keinen signifikanten Unterschied. Eine Übersicht bietet Tabelle 73.

Tabelle 73: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CI: Herzindex; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HZV: Herzzeitvolum; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAWP pulmonal arterieller Mitteldruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
mPAP (mmHg)	40	34,6 ± 12,0	41	13,7 ± 3,1	< 0,01
PAWP (mmHg)	39	9,4 ± 4,3	41	5,1 ± 2,8	< 0,01
PVR (dyn/sec/cm ²)	40	458,3 ± 279,8	41	148,7 ± 69,7	< 0,01
HZV (l/min)	40	4,9 ± 1,3	41	5,2 ± 1,2	0,34
CI (l/min/m ²)	40	2,6 ± 0,6	40	2,8 ± 0,6	0,11

3.4.7 Spiroergometrie

3.4.7.1 Vergleich spiroergometrischer Parameter zwischen „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

In der Analyse der Spiroergometrie (siehe Tabelle 74) zeigten sich signifikant niedrigere Werte des VO_{2Peak} , der maximalen Belastung, des P_{ET-CO_2} sowie des Sauerstoffpuls im Kollektiv „Hyperventilation bei CTEPH“. Statistisch signifikant höhere Werte lagen bei V_D/V_T , V_E/VCO_2 -slope, EQO_2 und $EQCO_2$ sowie $Aa-DO_2$ bei der Gruppe „Hyperventilation bei CTEPH“ vor. Kein signifikanter Unterschied lag in der Atemreserve vor.

3 Ergebnisse

Die Parameter V_E/V_{CO_2} , Aa-DO₂ und $P_{(a-ET)}CO_2$ werden graphisch mittels Boxplot in Abbildung 31 bis 33 gezeigt.

Tabelle 74: Daten der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. Aa-DO₂: Alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AR: Atemreserve; AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{(a-ET)}CO_2$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; $P_{ET}CO_2$: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; O₂: Sauerstoff; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_D: Totraumvolumen; V_E: Atemminutenvolumen; VO₂: Sauerstoffaufnahme; V_T: Atemzugvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation CTEPH		Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
VO _{2Peak} (ml/min/kg)	46	13,5 ± 3,6	64	17,9 ± 5,6	< 0,01
VO _{2Peak} (% v. Soll)	46	67,6 ± 16,9	64	83,5 ± 19,9	< 0,01
Work Load Max (Watt)	46	79,0 ± 33,4	64	98,0 ± 36,6	0,01
V _D /V _T (%) Ruhe	46	17,9 ± 6,8	64	14,6 ± 5,2	0,02
V _D /V _T (%) Belastung	46	23,6 ± 9,1	64	19,4 ± 5,6	< 0,01
V _E /VCO ₂ -slope	46	51,2 ± 14,3	64	36,7 ± 9,8	< 0,01
EQO ₂	46	37,6 ± 8,9	64	31,2 ± 8,0	< 0,01
EQCO ₂	46	45,0 ± 11,0	64	35,9 ± 6,1	< 0,01
Aa-DO ₂ (mmHg)	46	48,0 ± 20,3	64	23,3 ± 12,6	< 0,01
$P_{ET}CO_2$ (mmHg) Ruhe	46	25,9 ± 5,6	64	29,0 ± 3,9	< 0,01
$P_{ET}CO_2$ (mmHg) AT	46	25,3 ± 4,4	64	31,9 ± 4,6	< 0,01
$P_{(a-ET)}CO_2$ (mmHg)	46	9,4 ± 4,2	64	2,7 ± 3,9	< 0,01
Atemreserve (%)	46	28,0 ± 15,2	64	33,9 ± 18,3	0,08
O ₂ -Puls (ml)	46	8,9 ± 2,1	64	10,7 ± 2,9	< 0,01
O ₂ -Puls (%)	46	83,1 ± 19,5	64	101,2 ± 23,4	< 0,01

3 Ergebnisse

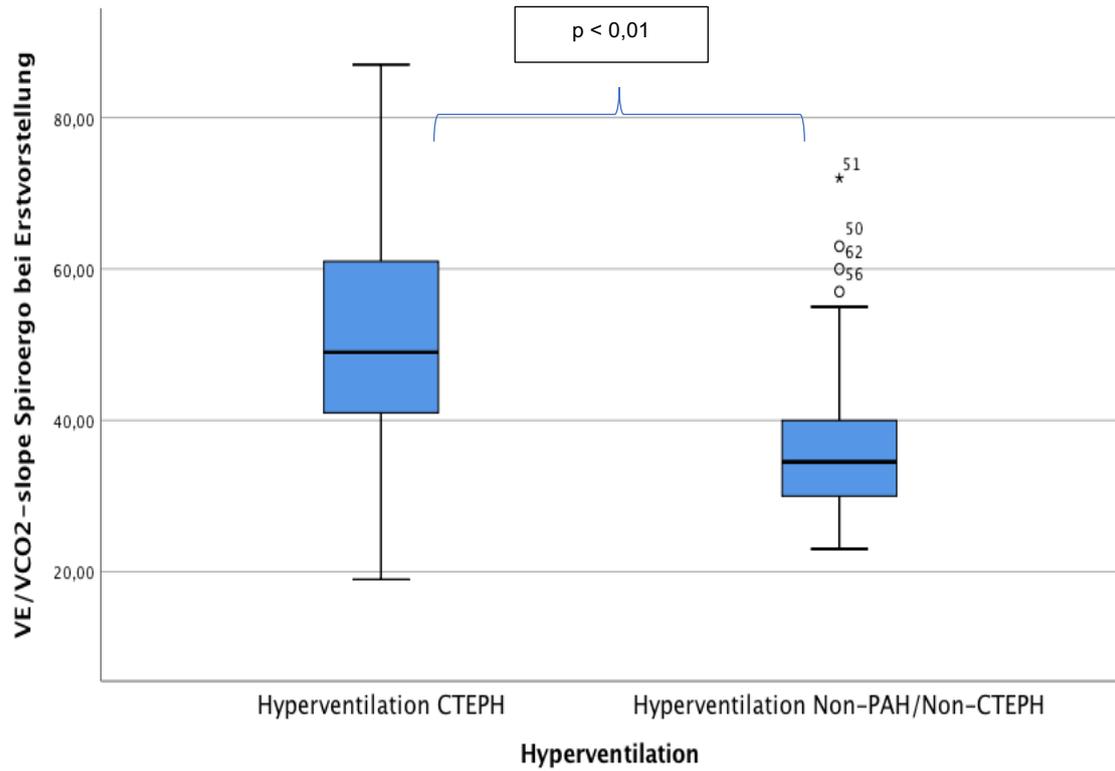


Abbildung 31: Graphische Darstellung des Parameters V_E/V_{CO_2} -slope bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation CTEPH“ ($n = 46$) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ($n = 64$). CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n : Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; V_E : Atemminutenvolumen; V_{CO_2} : Kohlendioxidabgabe.

3 Ergebnisse

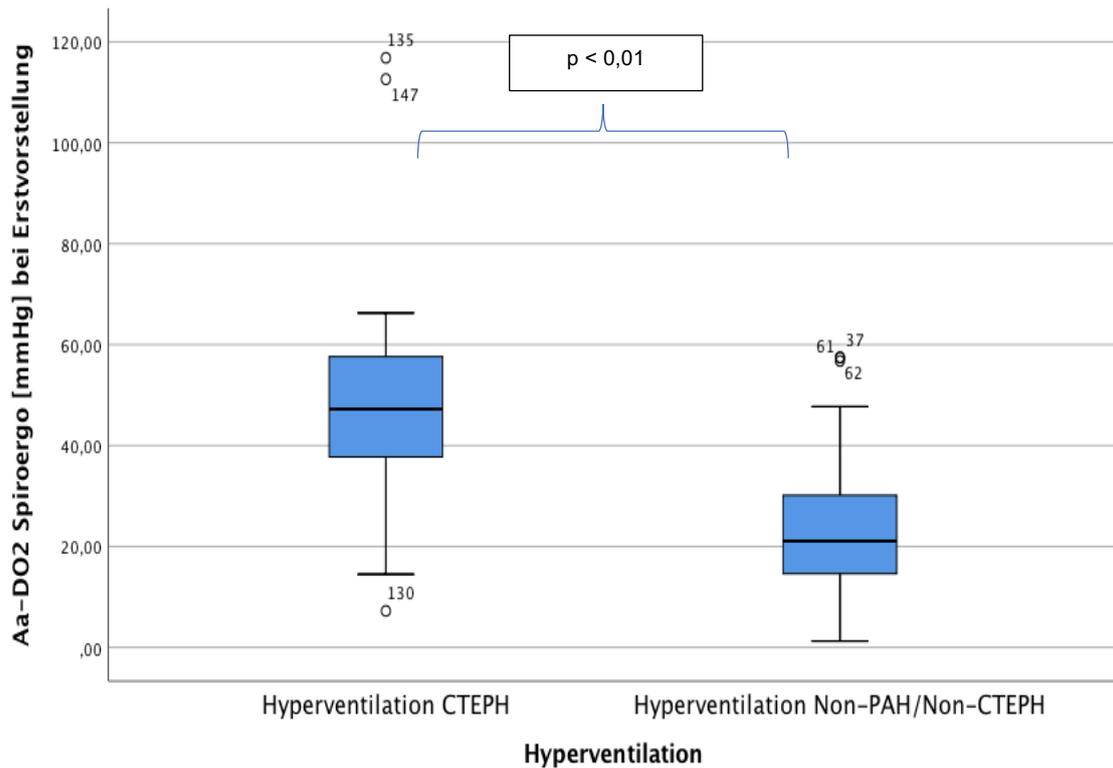


Abbildung 32: Graphische Darstellung des Parameters Aa-DO₂ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation CTEPH“ (n = 46) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64). Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“.

3 Ergebnisse

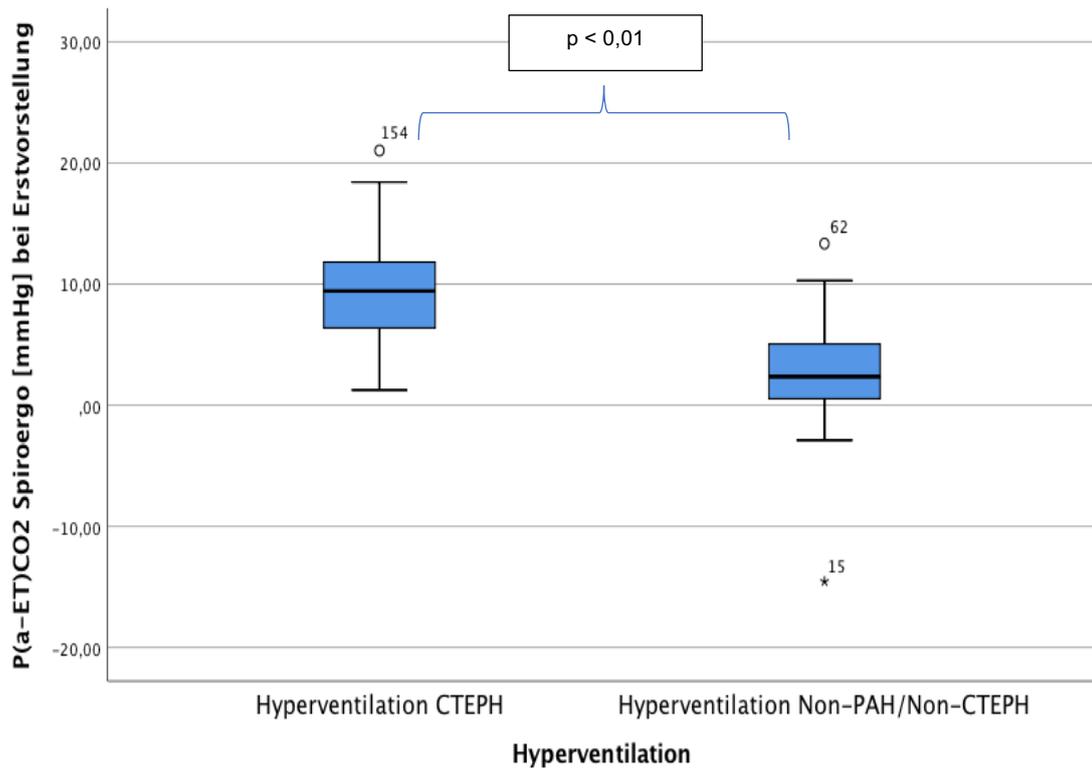


Abbildung 33: Graphische Darstellung des Parameters $P_{(a-ET)CO_2}$ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation CTEPH“ ($n = 46$) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ($n = 64$). CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n : Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid.

3 Ergebnisse

3.4.7.2 ROC-Analyse und Kreuztabellen der entsprechenden Cut-off-Werte zur Differenzierung „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“

Den nachfolgend abgebildeten ROC-Kurven (Abbildung 34 bis 39) sowie Tabelle 75 bis 81 sind die Fläche unter der Kurve sowie Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert des Vergleiches der Cut-off-Werte der spiroergometrischen Parameter zwischen den Teilkollektiven „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ zu entnehmen.

Vier der sechs erhobenen Cut-offs zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“ weisen hier eine AUC zwischen 80 und 90 % auf:

$P_{(a-ET)CO_2}$ erreicht einen Wert von 89,6 %, $Aa-DO_2$ 86,5 %, V_E/VCO_2 82,7 % und $P_{ET}CO_2$ 81,1 %.

Ebenso ergibt sich für $P_{(a-ET)CO_2}$ die höchste Sensitivität (91,3 %) und gleichzeitig auch der höchste negative Vorhersagewert (92,5 %) bei einer Spezifität von 76,6 % und einem positiv prädiktivem Wert vom 73,7 % zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“. Hier liegt lediglich $Aa-DO_2$ mit einer Spezifität von 82,8 % und einem positiven Vorhersagewert von 76,1 % höher. Insgesamt erreichen alle untersuchten Parameter bei dem jeweilig festgelegten Cut-off-Wert einen negativen Vorhersagewert von über 80 % sowie eine Sensitivität zwischen 76,1 und 91,3 % zur Erkennung von „Hyperventilation bei CTEPH“.

3 Ergebnisse

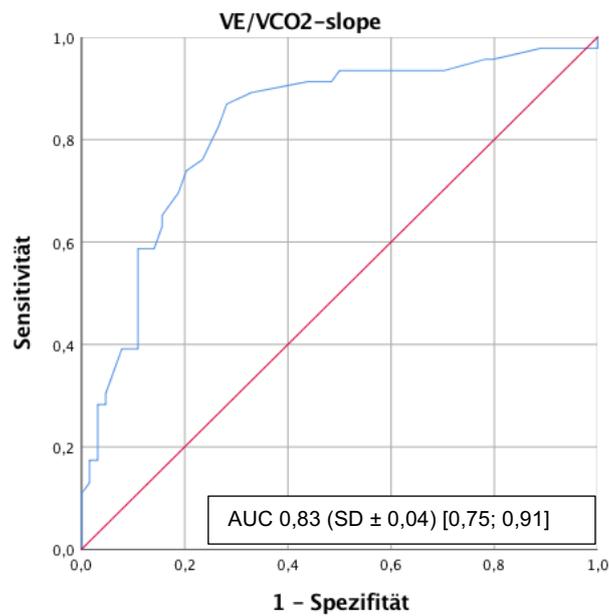


Abbildung 34: Sensitivität und Spezifität des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei einem Cut-off-Wert von $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe.

Tabelle 75: Kreuztabelle V_E/VCO_2 -slope Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off V_E/VCO_2 -slope ($\geq 37,5$)		Gesamt
		$\geq 37,5$	$< 37,5$	
Hyperventilation CTEPH	n (%)	41 (37,3)	5 (4,5)	46 (41,8)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	21 (19,1)	43 (39,1)	64 (58,2)
Gesamt	n (%)	62 (56,4)	48 (43,6)	110 (100,0)

3 Ergebnisse

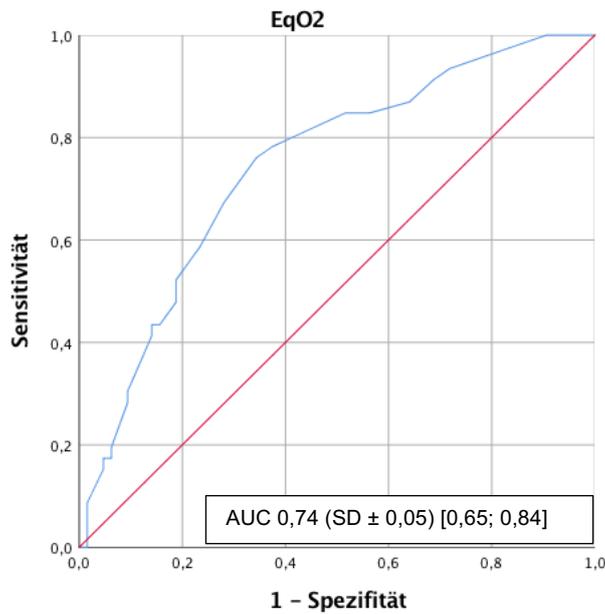


Abbildung 35: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO_2 bei einem Cut-off-Wert von $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff.

Tabelle 76: Kreuztabelle EQO_2 Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQO_2 ($\geq 30,5$)		Gesamt
		$\geq 30,5$	$< 30,5$	
Hyperventilation CTEPH	n (%)	36 (32,7)	10 (9,1)	46 (41,8)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	24 (21,8)	40 (36,4)	64 (58,2)
Gesamt	n (%)	60 (54,5)	50 (45,5)	110 (100,0)

3 Ergebnisse

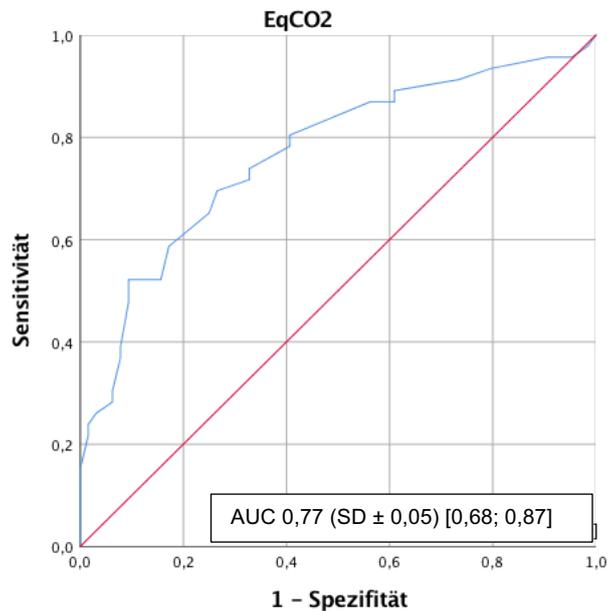


Abbildung 36: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQCO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid.

Tabelle 77: Kreuztabelle EQCO₂ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQCO ₂ ($\geq 35,5$)		Gesamt
		$\geq 35,5$	$< 35,5$	
Hyperventilation CTEPH	n (%)	37 (33,6)	9 (8,2)	46 (41,8)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	26 (23,6)	38 (34,5)	64 (58,2)
Gesamt	n (%)	63 (57,3)	47 (42,7)	110 (100,0)

3 Ergebnisse

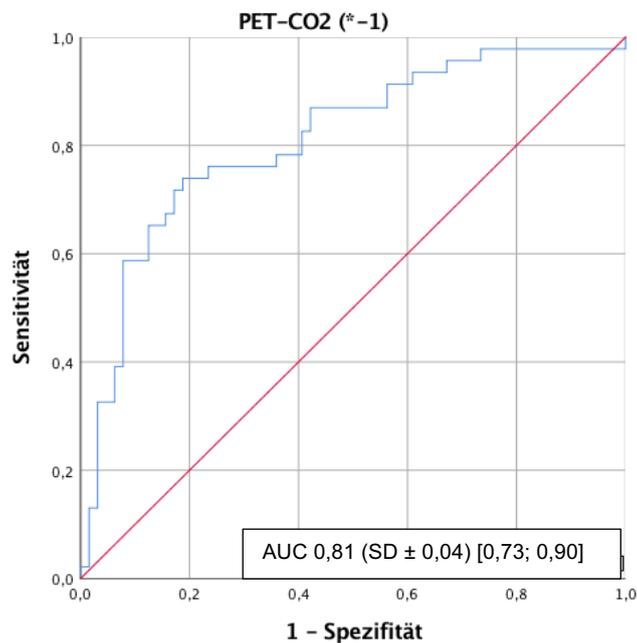


Abbildung 37: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{ET}CO_2$ AT (* -1) bei einem Cut-off-Wert von $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; $P_{ET}CO_2$: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck.

Tabelle 78: Kreuztabelle $P_{ET}CO_2$ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{ET}CO_2$: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off $P_{ET}CO_2$ AT ($\leq 31,33$ mmHg)		Gesamt
		$\leq 31,33$ mmHg	$> 31,33$ mmHg	
Hyperventilation CTEPH	n (%)	38 (34,5)	8 (7,3)	46 (41,8)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	27 (24,5)	37 (33,6)	64 (58,2)
Gesamt	n (%)	65 (59,1)	45 (40,9)	110 (100,0)

3 Ergebnisse

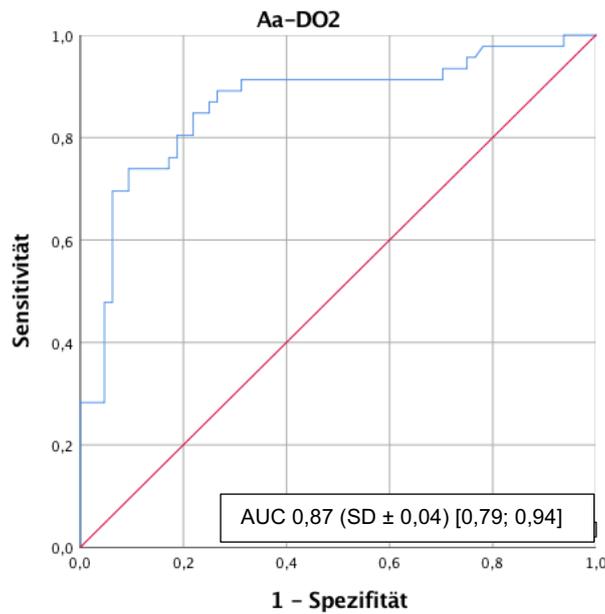


Abbildung 38: Sensitivität und Spezifität des Parameters Aa-DO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.

Tabelle 79: Kreuztabelle Aa-DO₂ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off Aa-DO ₂ ($\geq 36,97$ mmHg)		Gesamt
		$\geq 36,97$ mmHg	$< 36,97$ mmHg	
Hyperventilation CTEPH	n (%)	35 (31,8)	11 (10,0)	46 (41,8)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	11 (10,0)	53 (48,2)	64 (58,2)
Gesamt	n (%)	46 (41,8)	64 (58,2)	110 (100,0)

3 Ergebnisse

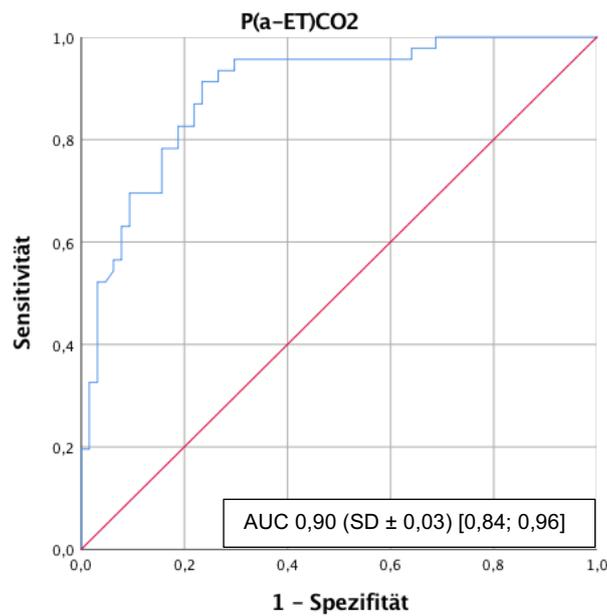


Abbildung 39: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)CO_2}$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid.

Tabelle 80: Kreuztabelle $P_{(a-ET)CO_2}$ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off $P_{(a-ET)CO_2} (\geq 5,18 \text{ mmHg})$		Gesamt
		$\geq 5,18 \text{ mmHg}$	$< 5,18 \text{ mmHg}$	
Hyperventilation CTEPH	n (%)	42 (38,2)	4 (3,6)	46 (41,8)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	15 (13,6)	49 (44,5)	64 (58,2)
Gesamt	n (%)	57 (51,8)	53 (48,2)	110 (100,0)

3 Ergebnisse

Tabelle 81: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation CTEPH“. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; V_E: Atemminutenvolumen; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; %: Prozent.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	AUC \pm SD	Konfidenzintervall
V _E /VCO ₂	89,1	67,2	66,1	89,6	0,83 \pm 0,04	0,75; 0,91
EQO ₂	78,3	62,5	60,0	80,0	0,74 \pm 0,05	0,65; 0,84
EQCO ₂	80,4	59,4	58,7	80,9	0,77 \pm 0,05	0,68; 0,86
P _{ET} CO ₂ AT	82,6	57,8	58,5	82,2	0,81 \pm 0,04	0,73; 0,90
Aa-DO ₂	76,1	82,8	76,1	82,2	0,87 \pm 0,04	0,79; 0,94
P _{(a-ET)CO₂}	91,3	76,6	73,7	92,5	0,90 \pm 0,03	0,84; 0,96

3.5 Vergleich „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ versus „psychogene Hyperventilation“

Das Kollektiv „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ besteht aus 110 Patienten, von denen bei 64 eine PAH und bei 46 eine CTEPH vorliegt. Die Patienten, die in die Gruppe „psychogene Hyperventilation“ eingeschlossen wurden, sind 11 Personen aus dem 64 Patienten umfassenden Kontrollkollektiv „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei denen nach erfolgter Diagnostik eindeutig von einer psychogenen Komponente der Hyperventilation ausgegangen werden kann.

Es wurden nicht bei jedem Patienten alle Parameter erhoben; bei wie vielen Patienten der jeweilige Parameter erfasst wurde, wird in den nachfolgenden Tabellen jeweils gezeigt.

Bei Betrachtung der statistischen Relevanz sollte die geringe Größe der Vergleichskohorte „psychogene Hyperventilation“ beachtet werden.

3.5.1 Anthropometrische Daten

Das Kollektiv „psychogene Hyperventilation“ zeigte im Vergleich mit der Patientengruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ eine noch deutliche Tendenz zum weiblichen Geschlecht und ist im Mittel 10 Jahre jünger, woraus sich bezüglich des Alters ein statistisch signifikant niedrigerer Wert in der Gruppe der Patienten mit „psychogener Hyperventilation“ ergibt. Die weiteren Parameter zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der anthropometrischen Daten (vgl. Tabelle 82).

Tabelle 82: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstvorstellung. BMI: Body Mass Index; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH	Hyperventilation psychogen	p-Wert
Patientenkollektiv	110	11	
Geschlecht Männer/Frauen (%)	44/66 (40,0/60,0)	3/8 (27,3/72,7)	0,41
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Alter (Jahre)	65,0 ± 13,1	55,2 ± 13,1	0,02
Größe (cm)	169,1 ± 9,2	167,4 ± 10,3	0,57
Gewicht (kg)	78,9 ± 15,9	75,3 ± 12,0	0,47
BMI (kg/m ²)	27,6 ± 5,0	28,0 ± 4,2	0,79

3.5.2 6-Minuten-Gehtest

Im 6MWD fanden sich hinsichtlich der zurückgelegten Strecke sowie des Borg-Dyspnoe-Scores kaum Unterschiede zwischen den Gruppen „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „psychogene Hyperventilation“. Der Borg-Dyspnoe-Score des Kollektivs „psychogene Hyperventilation“ lag über dem der Patienten mit PAH/CTEPH, jedoch ergab sich bei keinem der drei Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 83).

Tabelle 83: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MWD: 6-Minuten-Gehtest; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
6MWD (m)	109	373,2 ± 111,8	10	370,5 ± 110,9	0,94
Borg-Dyspnoe- Score nach 6MWD	100	3,6 ± 2,5	10	3,6 ± 2,2	1,00
Borg-Erschöpfungs- Score nach 6MWD	100	2,8 ± 2,5	10	4,2 ± 2,8	0,09

3.5.3 Blutgasanalyse

3.5.3.1 Vergleich der Parameter der Blutgasanalyse „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „psychogene Hyperventilation“

In Tabelle 84 sind die Ergebnisse der BGA in Ruhe dargestellt. Das Kollektiv „psychogene Hyperventilation“ wies einen signifikant niedrigeren Laktatwert im Vergleich zur Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ auf. Bezüglich pH-Wert, BE, pO_2 -, SaO_2 - und HCO_3 -Spiegel zeigte die Patienten-Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ signifikant niedrigere Ergebnisse. Lediglich beim pCO_2 -Spiegel ergab sich in Ruhe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 84: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO_3 : Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO_2 : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; SaO_2 : Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	108	7,43 ± 0,03	11	7,45 ± 0,04	0,06
pCO_2 (mmHg)	110	31,90 ± 2,72	11	32,52 ± 1,88	0,47
pO_2 (mmHg)	110	73,74 ± 13,98	11	86,82 ± 14,58	< 0,01
Laktat (mmol/l)	101	1,17 ± 0,51	11	0,95 ± 0,20	0,01
BE (mmol/l)	105	-2,40 ± 2,47	11	-0,68 ± 1,97	0,03
SaO_2 (%)	107	94,50 ± 3,09	11	96,86 ± 1,50	0,01
HCO_3 (mmol/l)	101	22,95 ± 1,98	10	24,64 ± 1,67	0,01

In der BGA nach dem 6-Minuten-Gehtest ergaben sich, wie in Tabelle 85 zu sehen, signifikant höhere Werte hinsichtlich des pH-Wertes, BE, pO_2 -, SaO_2 - sowie HCO_3 -Spiegel bei Patienten mit „psychogener Hyperventilation“. Der Laktatwert stieg in beiden Gruppen an, fällt jedoch bei der Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ signifikant höher

3 Ergebnisse

aus. Der pCO₂-Spiegel sank in der Kohorte mit „psychogener Hyperventilation“ deutlicher, jedoch ergab sich hier kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 85: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehstestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	107	7,42 ± 0,04	11	7,49 ± 0,09	0,03
pCO ₂ (mmHg)	108	31,37 ± 3,95	11	29,23 ± 6,63	0,32
pO ₂ (mmHg)	108	68,83 ± 14,49	11	90,11 ± 17,39	< 0,01
Laktat (mmol/l)	101	2,55 ± 1,61	11	1,29 ± 0,83	0,01
BE (mmol/l)	105	-3,68 ± 3,04	11	-0,95 ± 2,67	0,01
SaO ₂ (%)	107	92,88 ± 4,34	11	97,08 ± 2,28	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	101	21,88 ± 2,40	10	25,04 ± 1,75	< 0,01

Die kapilläre Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie ergab einen signifikant niedrigeren pCO₂-Spiegel im Kollektiv „psychogene Hyperventilation“. Statistisch relevant höhere Werte erreichte die Gruppe mit „psychogener Hyperventilation“ bei pO₂- und SaO₂-Spiegel. Keinen signifikanten Unterschied gab es in pH-Wert, BE, Laktat- und HCO₃-Spiegel. Die genauen Werte sind Tabelle 86 zu entnehmen.

3 Ergebnisse

Tabelle 86: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. BE: Basenüberschuss; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HCO₃: Bicarbonat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
pH-Wert	98	7,41 ± 0,04	11	7,44 ± 0,08	0,18
pCO ₂ (mmHg)	110	31,44 ± 4,91	11	28,15 ± 5,81	0,04
pO ₂ (mmHg)	110	67,83 ± 15,12	11	96,78 ± 17,34	< 0,01
Laktat (mmol/l)	110	3,55 ± 1,49	11	4,40 ± 2,43	0,28
BE (mmol/l)	109	-3,40 ± 3,37	11	-3,41 ± 4,53	1,00
SaO ₂ (%)	98	92,48 ± 5,03	10	97,31 ± 0,95	< 0,01
HCO ₃ (mmol/l)	98	21,50 ± 2,16	10	21,67 ± 3,07	0,82

3.5.3.2 Youden-Index zur Ermittlung entsprechender Cut-off-Werte in der BGA zur Differenzierung von „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „psychogene Hyperventilation“

In der Analyse der Teilkollektive mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und mit „psychogener Hyperventilation“ lag bei einem pO₂-Spiegel von 77,20 mmHg bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie ein Youden-Index von 0,77 vor. Die Sensitivität dieses Cut-offs lag bei 100 %, die Spezifität bei 77,3 %. Bei einem SaO₂-Wert von 96,05 % bei maximaler Belastung während der Spiroergometrie ergab sich ein Youden-Index von 0,79. Die Sensitivität lag hier ebenfalls bei 100 %, die Spezifität bei 78,6 % (vgl. Tabelle 87).

Die berechneten Youden-Indices für alle weiteren BGA-Parameter mit signifikantem Unterschied lagen zwischen 0,68 (SaO₂ bei submaximaler Belastung nach 6MWD) und 0,26 (Laktatspiegel in Ruhe).

3 Ergebnisse

Tabelle 87: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO₂- und SaO₂-Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. 6MDW: 6-Minuten-Gehtest; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hyperventilation; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; SaO₂: Sauerstoffsättigung; %: Prozent der Gesamtanzahl.

	Cut-off-Wert	Youden-Index	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
SaO ₂ bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie	96,05 %	0,79	100,0	78,6
pO ₂ bei maximaler Belastung in der Spiroergometrie	77,20 mmHg	0,77	100,0	77,3

Tabellen 88 und 89 zeigen die Verteilung der einzelnen Teilkollektive in Bezug auf die ermittelten Cut-off-Werte für SaO₂ bei 96,05 % und den pO₂-Spiegel bei 77,20 mmHg jeweils bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie.

3 Ergebnisse

Tabelle 88: Kreuztabelle SaO₂-Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; SaO₂: Sauerstoffsättigung; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off SaO ₂ bei Spiroergometrie ($< 96,05\%$)		Gesamt
		$< 96,05\%$	$\geq 96,05\%$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	77 (71,3)	21 (19,4)	98 (90,7)
Hyperventilation psychogen	n (%)	0 (0,0)	10 (9,3)	10 (9,3)
Gesamt	n (%)	77 (71,3)	31 (28,7)	108 (100,0)

Tabelle 89: Kreuztabelle pO₂-Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off pO ₂ bei Spiroergometrie ($< 77,20\text{ mmHg}$)		Gesamt
		$< 77,20\text{ mmHg}$	$\geq 77,20\text{ mmHg}$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	85 (70,2)	25 (20,7)	110 (90,9)
Hyperventilation psychogen	n (%)	0 (0,0)	11 (9,1)	11 (9,1)
Gesamt	n (%)	85 (70,2)	36 (29,8)	121 (100,0)

3.5.4 Bodyplethysmographie

In der folgenden Tabelle (Tabelle 90) sind die Ergebnisse der Bodyplethysmographie dargestellt. Im Tiffeneau-Index und DLCO-VA ergaben sich signifikant höhere Werte bei Patienten mit „psychogener Hyperventilation“. In allen anderen Parametern ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten.

Tabelle 91 zeigt die berechneten Youden-Indices für die beiden Parameter mit signifikantem Unterschied.

Tabelle 90: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; RV: Residualvolumen; SD: Standardabweichung; TLC: totale Lungenskapazität; VA: Alveolarvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
FVC (% v. Soll)	108	92,7 ± 18,5	11	103,1 ± 19,3	0,08
FEV ₁ (% v. Soll)	109	87,1 ± 18,1	11	93,8 ± 29,7	0,28
FEV ₁ /FCV (% v. Soll)	105	72,7 ± 8,0	11	79,0 ± 8,4	0,01
RV (% v. Soll)	107	104,8 ± 26,8	10	112,4 ± 21,8	0,38
TLC (% v. Soll)	98	94,3 ± 14,2	10	99,4 ± 17,1	0,29
DLCO-VA (% v. Soll)	102	71,1 ± 18,3	9	87,9 ± 15,0	0,01

Tabelle 91: Youden-Indices der Parameter mit signifikantem Unterschied in der Bodyplethysmographie zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO: Transferfaktor für Kohlenmonoxid; FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; Non-PAH/Non-CTEPH: Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hypertonie“; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; VA: Alveolarvolumen.

	FEV ₁ /FCV	DLCO/VA
Youden-Index	0,44	0,5

3.5.5 Echokardiographie

In der Echokardiographie ergaben sich signifikant niedrigere Werte bezüglich sPAP, LVEI sowie der Größe des rechten Atriums bei der Kohorte mit „psychogener Hyperventilation“. Kein statistisch relevanter Unterschied ergab sich für die Parameter TEI-Index und TAPSE (vgl. Tabelle 92).

Tabelle 92: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitätsindex; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; RA: rechter Vorhof; SD: Standardabweichung; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
sPAP (mmHg)	86	56,4 ± 17,5	3	20,4 ± 4,8	< 0,01
RA-Größe (cm ²)	106	21,2 ± 7,5	10	11,6 ± 2,7	< 0,01
LVEI	94	1,11 ± 0,23	6	0,96 ± 0,05	< 0,01
TEI	69	0,50 ± 0,34	5	0,27 ± 0,12	0,13
TAPSE (mm)	103	21,1 ± 5,7	10	19,1 ± 11,9	0,61

3.5.6 Rechtsherzkatheter

In der Rechtsherzkatheteruntersuchung ergaben sich statistisch signifikant höhere Werte bei mPAP, PAWP und PVR in der Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“. Bezüglich des Herzzeitvolumens sowie des Herzindex ergab sich kein bedeutsamer Unterschied. Die Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind Tabelle 93 zu entnehmen.

Tabelle 93: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. CI: Herzindex; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PAWP pulmonal arterieller Mitteldruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; SD: Standardabweichung.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
mPAP (mmHg)	97	37,5 ± 10,9	9	11,0 ± 2,8	< 0,01
PAWP (mmHg)	96	9,6 ± 4,0	9	3,2 ± 2,0	< 0,01
PVR (dyn/sec/cm ²)	97	491,2 ± 262,4	9	126,4 ± 62,7	< 0,01
HZV (l/min)	97	5,0 ± 1,2	9	5,1 ± 1,2	0,74
CI (l/min/m ²)	97	2,6 ± 0,6	9	2,8 ± 0,6	0,34

3.5.7 Spiroergometrie

3.5.7.1 Vergleich spiroergometrischer Parameter „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „psychogene Hyperventilation“

Spiroergometrisch ergaben sich signifikant höhere Werte bei VO_{2Peak} sowie Sauerstoffpuls in der Patientenkohorte mit „psychogener Hyperventilation“. Bei Totraumventilation in Bezug auf das Atemzugvolumen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung, bei Aa-

3 Ergebnisse

DO₂ und P_{(a-ET)CO₂} lagen die Werte der Kohorte „psychogene Hyperventilation“ signifikant niedriger als in der Gruppe „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“. Die weiteren Parameter unterschieden sich nicht signifikant (siehe Tabelle 94).

Tabelle 94: Daten der Spiroergometrie der Teilkohortive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; AR: Atemreserve; AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlendioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; O₂: Sauerstoff; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; V_D: Totraumvolumen; V_E: Atemminutenvolumen; VO₂: Sauerstoffaufnahme; V_T: Atemzugvolumen; %: Prozent.

	Hyperventilation PAH/CTEPH		Hyperventilation psychogen		p-Wert
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	
VO _{2Peak} (ml/min/kg)	110	13,2 ± 3,7	11	17,7 ± 5,5	< 0,01
VO _{2Peak} (% v. Soll)	110	66,1 ± 19,4	11	78,2 ± 19,5	0,05
Work Load Max (Watt)	110	73,4 ± 30,2	11	86,4 ± 25,0	0,17
V _D /V _T (%) Ruhe	110	17,5 ± 6,8	11	13,8 ± 3,0	< 0,01
V _D /V _T (%) Belastung	110	23,6 ± 8,7	11	16,3 ± 5,9	< 0,01
V _E /VCO ₂ -slope	110	51,1 ± 14,7	11	44,6 ± 14,7	0,16
EQO ₂	110	36,8 ± 8,3	11	34,7 ± 12,8	0,46
EQCO ₂	110	43,6 ± 9,4	11	39,2 ± 6,6	0,14
Aa-DO ₂ (mmHg)	110	49,0 ± 20,8	11	20,1 ± 15,0	< 0,01
P _{ET} CO ₂ (mmHg) Ruhe	110	25,8 ± 3,9	11	26,2 ± 3,9	0,77
P _{ET} CO ₂ (mmHg) AT	110	26,8 ± 5,0	11	27,9 ± 3,8	0,46
P _{(a-ET)CO₂} (mmHg)	110	7,3 ± 4,5	11	3,1 ± 3,2	< 0,01
Atemreserve (%)	110	28,3 ± 16,3	11	34,3 ± 17,1	0,24
O ₂ -Puls (ml)	110	8,9 ± 2,7	11	10,7 ± 2,3	0,03
O ₂ -Puls (%)	110	83,6 ± 26,5	11	104,1 ± 28,7	0,02

3 Ergebnisse

3.5.7.2 ROC-Analyse und Kreuztabelle der entsprechenden Cut-off-Werte zur Differenzierung „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „psychogene Hyperventilation“

Im Folgenden ist der Vergleich der Cut-off-Werte der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ in Tabellen 95 bis 100 dargestellt.

In Abbildung 40 bis Abbildung 45 werden die ROC-Kurven für die spiroergometrischen Parameter abgebildet. Tabelle 101 zeigt eine Übersicht von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem und negativ prädiktivem Wert, p-Wert sowie alle Flächen unter der Kurve mit Standardabweichung und Konfidenzintervall.

Mittels ROC-Analyse konnte gezeigt werden, dass im Vergleich der Gruppen „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „psychogener Hyperventilation“ $Aa-DO_2$ und $P_{(a-ET)CO_2}$ die Parameter mit der höchsten AUC, der besten positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit (97,7 bzw. 97,6 %) und der höchsten Spezifität (81,8 %) sind.

Die höchste Sensitivität zur Erkennung von Patienten mit Hyperventilation bei PAH und CTEPH in dieser Analyse erreicht V_E/VCO_2 mit 83,6 % bei einem positiven Vorhersagewert von 92,9 %.

3 Ergebnisse

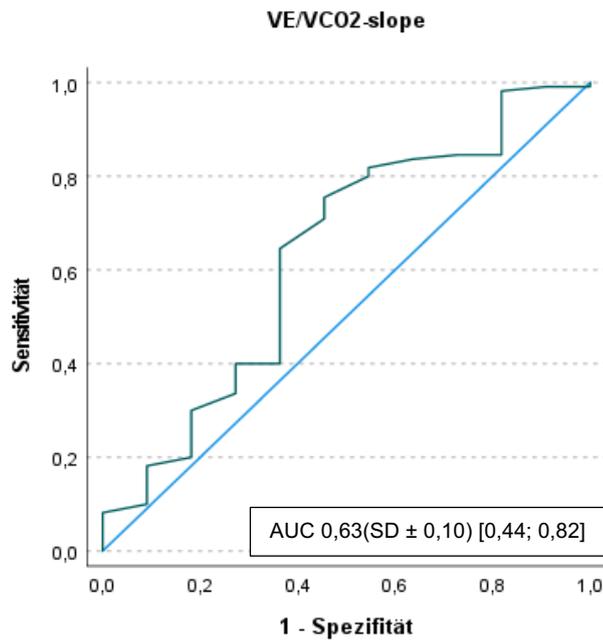


Abbildung 40: Sensitivität und Spezifität des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei einem Cut-off-Wert von $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe.

Tabelle 95: Kreuztabelle V_E/VCO_2 -slope Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; V_E : Atemminutenvolumen; VCO_2 : Kohlendioxidabgabe; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off V_E/VCO_2 -slope ($\geq 37,5$)		Gesamt
		$\geq 37,5$	< 37,5	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	92 (76,0)	18 (14,9)	110 (90,9)
Hyperventilation psychogen	n (%)	7 (5,8)	4 (3,3)	11 (9,1)
Gesamt	n (%)	99 (81,8)	22 (18,2)	121 (100,0)

3 Ergebnisse

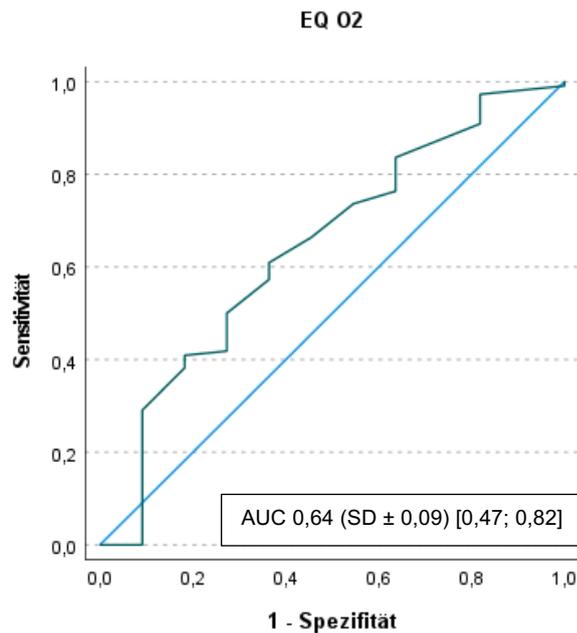


Abbildung 41: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO_2 bei einem Cut-off-Wert von $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 96: Kreuztabelle EQO_2 Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQO_2 : Atemäquivalent für Sauerstoff; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQO_2 ($\geq 30,5$)		Gesamt
		$\geq 30,5$	$< 30,5$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	85 (70,2)	25 (20,7)	110 (90,9)
Hyperventilation psychogen	n (%)	7 (5,8)	4 (3,3)	11 (9,1)
Gesamt	n (%)	92 (76,0)	29 (24,0)	121 (100,0)

3 Ergebnisse

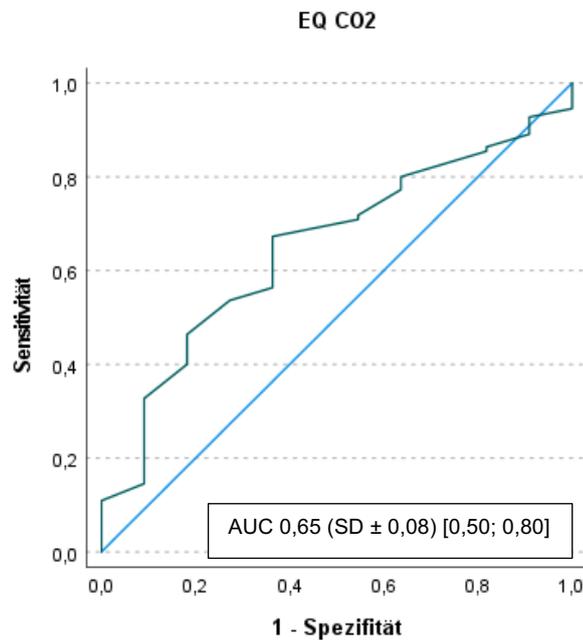


Abbildung 42: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQCO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 97: Kreuztabelle EQCO₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQCO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off EQCO ₂ ($\geq 35,5$)		Gesamt
		$\geq 35,5$	$< 35,5$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	88 (72,7)	22 (18,2)	110 (90,9)
Hyperventilation psychogen	n (%)	7 (5,8)	4 (3,3)	11 (9,1)
Gesamt	n (%)	95 (78,5)	26 (21,5)	121 (100,0)

3 Ergebnisse

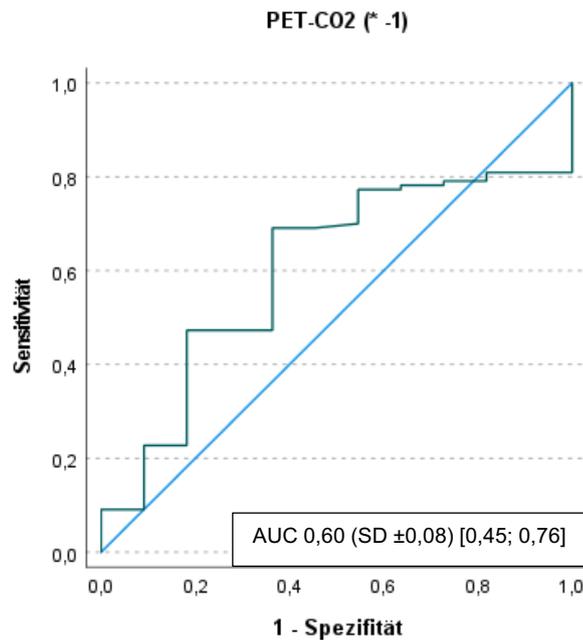


Abbildung 43: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{ETCO_2} AT (* -1)$ bei einem Cut-off-Wert von $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ETCO_2} : endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck.

Tabelle 98: Kreuztabelle $P_{ETCO_2} AT$ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ETCO_2} : endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off $P_{ETCO_2} AT (\leq 31,33 \text{ mmHg})$		Gesamt
		$\leq 31,33 \text{ mmHg}$	$> 31,33 \text{ mmHg}$	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	91 (75,2)	19 (15,7)	110 (90,9)
Hyperventilation psychogen	n (%)	11 (9,1)	0 (0,0)	11 (9,1)
Gesamt	n (%)	102 (84,3)	19 (15,7)	121 (100,0)

3 Ergebnisse

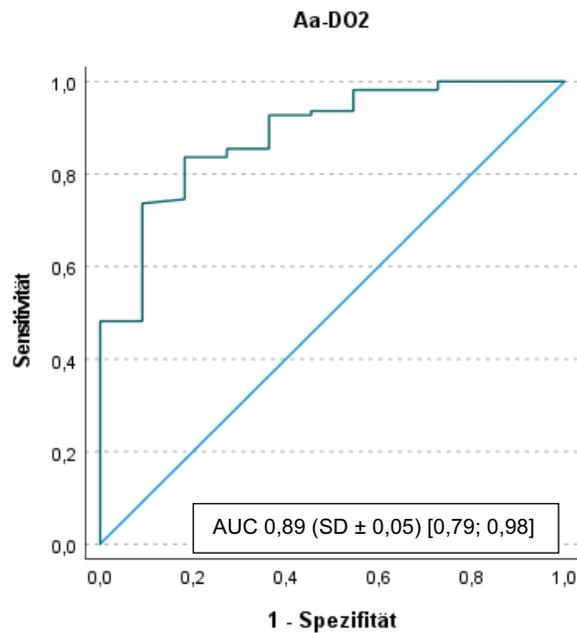


Abbildung 44: Sensitivität und Spezifität des Parameters Aa-DO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 99: Kreuztabelle Aa-DO₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. Aa-DO₂: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off Aa-DO ₂ ($\geq 36,97$ mmHg)		Gesamt
		$\geq 36,97$ mmHg	$< 36,97$ mmHg	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	85 (70,2)	25 (20,6)	110 (90,9)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	2 (1,7)	9 (7,4)	11 (9,1)
Gesamt	n (%)	87 (71,9)	34 (28,1)	121 (100,0)

3 Ergebnisse

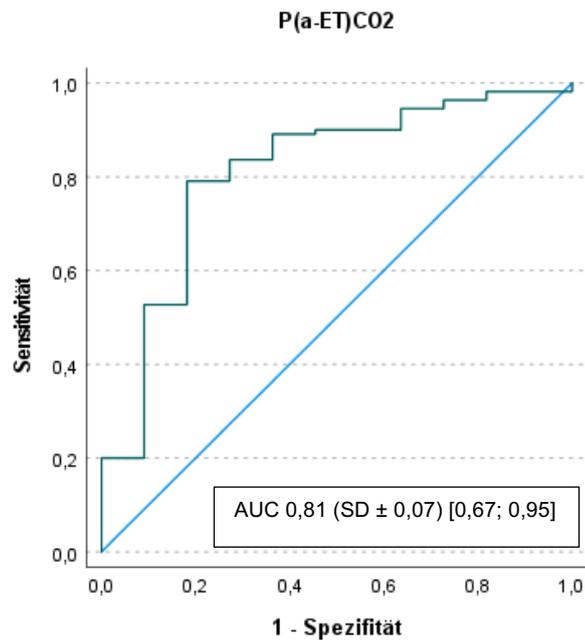


Abbildung 45: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)CO_2}$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Tabelle 100: Kreuztabelle $P_{(a-ET)CO_2}$ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Anzahl der Patienten; $P_{(a-ET)CO_2}$: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; %: Prozent der Gesamtanzahl.

		Cut-off $P_{(a-ET)CO_2}$ ($\geq 5,18$ mmHg)		Gesamt
		$\geq 5,18$ mmHg	$< 5,18$ mmHg	
Hyperventilation PAH/CTEPH	n (%)	81 (66,9)	29 (24,0)	110 (90,9)
Hyperventilation Non-PAH/Non-CTEPH	n (%)	2 (1,7)	9 (7,4)	11 (9,1)
Gesamt	n (%)	83 (68,6)	38 (31,4)	121 (100,0)

3 Ergebnisse

Tabelle 101: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation PAH/CTEPH“. AT: anaerobe Schwelle; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EQO₂: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO₂: Atemäquivalent für Sauerstoff; P_{(a-ET)CO₂}: Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlendioxid; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; P_{ET}CO₂: endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck; V_E: Atemminutenvolumen; VCO₂: Kohlendioxidabgabe; %: Prozent.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	AUC \pm SD	Konfidenzintervall
V _E /VCO ₂	83,6	36,4	92,9	18,2	0,63 \pm 0,10	0,44; 0,82
EQO ₂	77,3	36,4	92,4	13,8	0,64 \pm 0,09	0,47; 0,82
EQCO ₂	80,0	36,4	92,6	15,4	0,65 \pm 0,08	0,50; 0,80
P _{ET} CO ₂ AT	82,7	0,00	89,2	0,00	0,60 \pm 0,08	0,45; 0,76
Aa-DO ₂	77,3	81,8	97,7	26,5	0,89 \pm 0,05	0,79; 0,98
P _{(a-ET)CO₂}	73,6	81,8	97,6	23,7	0,81 \pm 0,07	0,67; 0,95

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu analysieren, welche Parameter der Spiroergometrie, einer nicht-invasiven Untersuchungsmethode, sich eigenen Patienten mit vaskulär-assoziiertes Hyperventilation bei PAH und CTEPH von Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu differenzieren.

4.1 Gesamtkollektiv

Die Verteilung auf die einzelnen Kollektive, der insgesamt 174 in die Analyse eingegangener Datensätze ist sehr homogen. Die Kollektivgröße ist in etwa vergleichbar mit den Arbeiten von Hoepfer et al. [155] und Olsson et al. [211]. Das Kollektiv ist deutlich größer als die Kollektive der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten wie von Ramos et al. [224], Scheidl et al. [225], Malmberg et al. [207] und Kinnula et al. [189, 226]. Der Prozentual höhere Anteil an PAH-Patienten gegenüber den CTEPH-Patienten entspricht den vorhandenen Daten bezüglich Prävalenz und Inzidenz [5]. Es erfolgte kein Ausschluss eines Patienten vom Kollektiv aufgrund einer Komorbidität.

Der Einschluss-Grenzwert des $p\text{CO}_2$ -Spiegels wurde bei 36 mmHg festgelegt obwohl in den vorab genannten Studien der $p\text{CO}_2$ -Spiegel im Durchschnitt unter 36 mmHg lag. Bei Kinnula et al. lag der $p\text{CO}_2$ -Spiegel bei 4,5 kPa (entspricht 33,75 mmHg) [226] und bei 4,7 kPa (entspricht 35,25 mmHg) [189], wie auch bei Malmberg et al. [207]. Um jedoch das Kollektiv, vor allem hinsichtlich der Kontrollgruppe nicht zu stark zu verkleinern, fiel in Anlehnung an die Ruhe-BGA von Hoepfer et al. [155], in der die Studienpopulation einen $p\text{CO}_2$ -Spiegel von 32 mmHg \pm 4 mmHg aufweist, die Wahl auf 36 mmHg. Des Weiteren konnten Olsson et al. [211] belegen, dass bei einem $p\text{CO}_2$ -Wert von 36 mmHg am besten zwischen Patienten mit iPAH und Patienten mit PH aufgrund einer HFpEF differenziert werden kann. Bei Pfeuffer et al. [206] lag der durchschnittliche $p\text{CO}_2$ -Wert von Patienten mit PAH bei 36,58 mmHg. Patienten mit CTEPH wiesen einen $p\text{CO}_2$ -Spiegel von 33,48 mmHg auf.

4 Diskussion

Das vorliegende Durchschnittsalter von 62,37 Jahren liegt in der Hauptaltersspanne der Erstdiagnosestellung der PAH zwischen 50 und 65 Jahren [5]. In der Arbeit von Olsson et al. [211] liegt das Alter bei Erstdiagnosestellung bei dem iPAH-Kollektiv mit 47 Jahren deutlich unter dem hier vorliegenden Altersdurchschnitt. Ebenso liegt der Durchschnitt in der genannten Studie von Hoeper et al. [155] mit 48 Jahren deutlich niedriger. Jedoch konnte in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass der Anteil der älteren Patienten mit PH ansteigt, da diese Diagnose mittlerweile auch häufiger in höheren Altersklassen gestellt wird [227]. Die Daten des COMPERA-Registers [228] ergaben fast einen 2/3-Anteil von über 65-jährigen PAH-Patienten. In den Arbeiten von Held et al. [160] sowie Armstrong et al. [229] lagen die Altersdurchschnitte bei 64 Jahren bzw. 62 Jahren sowie bei 57 Jahren bzw. 60 Jahren. Aus dem REVEAL-Register geht hervor, dass knapp 17 % der Erstdiagnosen nach dem 65. Lebensjahr gestellt werden [230].

Die deutlich zum weiblichen Geschlecht dominierende Verteilung entspricht den genannten Arbeiten [155, 160, 211, 225]. Ein anderes Bild sieht man bei Armstrong et al. [229], hier beträgt der weibliche Anteil am Kollektiv „nur“ 32 % in der PH-Gruppe und 42 % in der Gruppe ohne PH.

Bezüglich Größe, Gewicht und BMI liegt das Gesamtkollektiv im Bereich der aufgeführten Arbeiten [229].

Es erfolgte kein direktes 1:1-Matching.

Verglichen mit dem Studienkollektiv von Hoeper et al. [155] hat das Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie im 6MWD eine größere Distanz zurückgelegt ($392,31 \text{ m} \pm 112,49 \text{ m}$ vs. $305 \text{ m} \pm 118 \text{ m}$). Der pH-Wert und der mittlere pCO_2 -Spiegel in Ruhe waren niedriger ($7,43 \pm 0,03$ vs. $7,46 \pm 0,03$ und $32,44 \text{ mmHg} \pm 2,58 \text{ mmHg}$ vs. $32 \text{ mmHg} \pm 4 \text{ mmHg}$) und der pO_2 -Spiegel war höher ($77,69 \text{ mmHg} \pm 14,00 \text{ mmHg}$ vs. $69 \text{ mmHg} \pm 14 \text{ mmHg}$). Der Tiffeneau-Index lag leicht unter dem des Hoeper-Kollektivs ($73,78 \pm 9,39$ vs. 75 ± 11), der mPAP war deutlich niedriger ($30,43 \text{ mmHg} \pm 14,32 \text{ mmHg}$ vs. $56 \text{ mmHg} \pm 13 \text{ mmHg}$).

Die eingeschlossenen Patienten konnten vor allem den WHO-Funktionsklassen II und III zugeteilt werden. Dies ist vergleichbar mit dem Kollektiv von Olsson et al. [211]. In der Arbeit von Hoeper et al. [155] weist der Großteil der Patienten ein NYHA (New York Heart Association)-Stadium III – IV auf. Grund für den hohen Grad der funktionellen Einschränkung ist vor allem die lange Latenz bis zur Diagnosestellung [130].

4.2 Vergleich der Kollektive

4.2.1 Anthropometrischer Daten

Im Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zeigte sich lediglich bezüglich des Alters ein signifikanter Unterschied. Die Altersdifferenz bleibt auch nach Splitten des Kollektivs „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ in die Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“ weiter bestehen. Die Gruppe „Hyperventilation bei CTEPH“ ist im Mittel 3 Jahre älter als das Kollektiv „Hyperventilation bei PAH“. Diese Unterschiede lassen sich, wie bereits ausgeführt, auf ein älter werdendes Patientenkollektiv in der Diagnostik bezüglich Lungenhochdrucks sowie eine längere Latenzdauer bis zur endgültigen Diagnosestellung, vor allem bei der CTEPH, erklären [5, 130]. Auch bei Scheidl et al. [225] ist das CTEPH-Kollektiv durchschnittlich 7 Jahre älter als die iPAH-Gruppe. Bei Ramos et al. [224] beträgt die Differenz zwischen diesen beiden Gruppen sogar 11 Jahre.

In Studien zum Hyperventilationssyndrom weisen die Patientenkollektive einen niedrigeren Altersdurchschnitt auf [207, 226].

Bezüglich Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI konnten keine statistisch relevanten Differenzen gefunden werden.

Bei ungefähr 48 % der Patienten mit PAH wurde die Ursache als idiopathisch gewertet, bei allen übrigen lag eine aPAH vor. Dies entspricht in etwa der Verteilung im REVEAL-Register [230].

4.2.2 6-Minuten-Gehtest und Borg-Score

In der zurückgelegten Strecke im 6MWD sieht man eine signifikant geringere Strecke bei der Gruppe mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ (373,2 m) verglichen mit der Gruppe mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (425,4 m), wobei die Subgruppe „Hyperventilation bei PAH“ mit 364,6 m noch deutlich unter der erreichten Strecke der Gruppe „Hyperventilation bei CTEPH“ mit 385,0 m liegt. Laut einer Studie von Miyamoto et al. [231] geht eine Strecke unter 332 Meter mit einer schlechteren Prognose einher.

Das iPAH-Kollektiv von Hoepfer et al. [155] erreichte lediglich eine durchschnittliche Gesamtstrecke von 305 m. Möglicherweise lässt sich dies mit einer ausgeprägteren Symptomatik bei dem jüngeren Kollektiv erklären. Die Sklerodermie-Arbeit von Dumitrescu et al. [169] ergab eine Strecke von 444 m für das Kollektiv ohne Einschränkungen und eine Strecke von 351 m für die Eingeschlossenen mit pulmonaler Vaskulopathie, welche somit im Bereich des Kollektivs „Hyperventilation bei PAH“ liegt. Laut Daten des COMPERA-Registers legten die Patienten im ersten 6MWD nur 338 m zurück [42]. Im REVEAL-Register aufgeführte Patienten erreichten eine Durchschnittsdistanz von 366 m, wobei das iPAH-Kollektiv 374 m und das aPAH-Kollektiv 356 m erreichte.

Insgesamt kann man feststellen, dass Patienten mit einer pulmonal-vaskulären Grunderkrankung, wie auch das hier untersuchte Kollektiv mit einer „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, deutlich geringere Strecken zurücklegen als die jeweiligen Kontrollgruppen ohne pulmonal-vaskuläre Einschränkungen. Dies kann im Rahmen einer Leistungsminderung gewertet werden, die mit der Grunderkrankung einhergeht [16, 232].

Der Borg-Dyspnoe-Score nach Belastung lag beim Kollektiv „Hyperventilation mit PAH/CTEPH“ ($3,60 \pm 2,47$) trotz geringerer Wegstrecke über dem der Vergleichsgruppe „Nicht-pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ ($2,89 \pm 2,24$). Dieses Ergebnis spiegelt eine mäßige bis ziemliche Einschränkung beider Gruppen wider. In der Einschätzung des Borg-Erschöpfungs-Scores lagen beide Kollektive in einem ähnlichen Bereich. Bei Betrachtung der Einzelkollektive sieht man einen signifikant höheren Wert im Dyspnoe-Score der Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ im Vergleich zum Teilkollektiv mit „Nicht-pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ($3,93 \pm 2,61$ vs. $2,89 \pm 2,24$). Dieser ergibt sich im Vergleich mit „Hyperventilation bei CTEPH“ ($3,20 \pm 2,24$ vs. $2,89 \pm 2,24$) nicht. Betrachtet man den Erschöpfungs-Score geben die Patienten aus dem Kollektiv „Hyperventilation bei CTEPH“ sogar eine geringere Erschöpfung an als die Gruppe mit „Nicht-pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ($2,36 \pm 2,08$ vs. $2,78 \pm 2,40$) und die „Hyperventilation bei PAH“-Gruppe ($3,07 \pm 2,78$). Im Vergleich hierzu gaben die PAH-Patienten in der Arbeit von Deboeck et al. [233] nach 450 m \pm 22 m im 6MWD einen durchschnittlichen Borg-Dyspnoe-Score von 4,5 an.

Die deutlich niedrigeren Werte der Gruppe „Hyperventilation bei CTEPH“ im Vergleich zur Kohorte „Hyperventilation bei PAH“ könnten einerseits auf eine langjährige Adaptation der CTEPH-Patienten an ihre Grunderkrankung zurückzuführen sein. Da sich die Borg-Scores der Gruppe mit „Hyperventilation bei CTEPH“ und der Kohorte „Nicht-pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ in etwa entsprechen und diese niedriger ausfallen als

die der PAH-Gruppe, könnte man andererseits auch zu dem Schluss kommen, dass eine PAH im Allgemeinen eine schwerere Symptomatik verursacht.

Die Borg-Scores werden vor allem zur Beurteilung eines Therapieeffekts in der Verlaufskontrolle der PH eingesetzt [57].

4.2.3 Blutgasanalysen

Bei Betrachtung der BGA in Ruhe fällt auf, dass der pH-Wert mit 7,43 bei allen drei Kollektiven identisch ist. Unter Berücksichtigung der signifikant niedrigeren Werte für BE, $p\text{CO}_2$ - und HCO_3 -Spiegel der Gruppen mit „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“ sowie einem signifikant höheren, aber normwertigen Laktat-Spiegel der Kohorte „Hyperventilation bei PAH“ gegenüber der Gruppe mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ist bereits in Ruhe von einem vorliegenden Kompensationsmechanismus zur Stabilisierung des pH-Wertes bei Patienten mit einer pulmonal-vaskulären Hyperventilation im Vergleich zu denen mit einer „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ auszugehen.

Der $p\text{CO}_2$ -Spiegel in Ruhe liegt mit Mittelwerten von 31,63 mmHg („Hyperventilation bei PAH“) bis 33,35 mmHg („Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“) in den Bereichen der PH-Gruppen der genannten Arbeiten von Hoepfer et al. [155] (32 mmHg), Scheidl et al. [225] (31,7 mmHg bis 32,8 mmHg), Ramos et al. [224] (29 mmHg bis 31 mmHg) und Olsson et al. [211] (33 mmHg).

Nach submaximaler Belastung mittels 6MWD fällt ein signifikant höherer pH-Wert in der Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ im Vergleich zu den Kohorten mit PAH und CTEPH auf. Der $p\text{CO}_2$ -Spiegel sinkt als Ausdruck einer verstärkten Hyperventilation unter leichter Belastung im Mittel um 1 mmHg bei den Teilkollektiven „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Anhand der Veränderungen von BE, Laktat- und HCO_3 -Spiegel ist eine weitere Kompensation der Hyperventilation zu erkennen.

Dem Organismus der Patienten mit PH gelingt es durch verstärkte körperliche Anpassungsmechanismen innerhalb der sechs minütigen Belastung den pH-Wert fast stabil zu halten. Den angestiegenen pH-Wert der Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ kann man als langsames Einsetzen der Kompensationsmechanismen unter leichter körperlicher Belastung werten.

4 Diskussion

Die Blutgasanalyse bei maximaler Belastung während der Spiroergometrie zeigt eine unter längerer Belastung vollständige metabolische Kompensation der Hyperventilation in allen Kollektiven. Die Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ weist nun ähnliche Werte bei BE und HCO_3^- -Spiegel auf wie die Gruppen „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“.

Im iPAH-Kollektiv von Hoepfer et al. [155] sieht man ebenso einen leichten Abfall des pH-Wertes sowie des pO_2 - und HCO_3^- -Spiegels unter maximaler Belastung.

Ein initialer pCO_2 -Spiegel kleiner 4,25 kPa (entspricht 31,88 mmHg) in Ruhe geht laut Hoepfer et al. [155] mit einer erhöhten Mortalität für Patienten mit iPAH einher.

Kinnula et al. [189] sahen bei Patienten mit Hyperventilationssyndrom bereits einen signifikanten Abfall des pCO_2 -Spiegels sowie Anstieg des pO_2 -Spiegels und des pH-Wertes im Rahmen eines Orthostasetests.

Bei der Überlegung den kapillären pCO_2 -Wert zur Abgrenzung von „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ gegenüber „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu nutzen muss man feststellen, dass sich vor allem die Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“ kaum von Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ unterscheiden. Die Mittelwerte liegen nur ca. 1 mmHg auseinander (32,29 mmHg \pm 0,41 mmHg vs. 33,35 mmHg \pm 0,26 mmHg). Ebenso sind maximaler (35,90 mmHg vs. 35,90 mmHg) und minimaler pCO_2 -Spiegel (25,60 mmHg vs. 26,20 mmHg) kaum abzugrenzen. Auch der maximale pCO_2 -Spiegel der Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ ist mit 35,80 mmHg nahezu identisch.

Die Berechnung des Youden-Index mit einem Maximalwert von 0,30 für den pCO_2 -Spiegel unter Ruhebedingungen im Vergleich „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ bestätigt, dass sich der pCO_2 -Spiegel nicht als Kriterium zur Differenzierung der Gruppen eignet. Der Youden-Index unter submaximaler und maximaler Belastung ist mit 0,23 und 0,18 noch deutlich niedriger.

Der Laktat Spiegel steigt unter submaximaler Belastung bei den Teilkollektiven „Hyperventilation mit PAH“ und „Hyperventilation mit CTEPH“ bereits auf 2,79 mmol/l \pm 1,62 mmol/l bzw. 2,25 mmol/l \pm 1,56 mmol/l über die Norm an. Auch im Kollektiv „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ ist ein Anstieg des Laktat Spiegels auf 1,76 mmol/l \pm 1,38 mmol/l zu sehen. Dieser liegt allerdings noch im angegebenen Normbereich. Unter maximaler Belastung in der Spiroergometrie ist bei allen Teilkollektiven ein weiterer Anstieg des Laktat Spiegels über die Norm zu sehen. Bei den Kollektiven „Hyperventilation

4 Diskussion

bei PAH“ (3,57 mmol/l \pm 1,54 mmol/l) und „Hyperventilation bei CTEPH“ (3,52 mmol/l \pm 21,4 mmol/l) ist dieser Anstieg jedoch verhältnismäßig deutlich geringer als in der Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ (4,60 mmol/l \pm 1,94 mmol/l). Ein Anstieg des Laktatspiegels im Blut ist zu verzeichnen, wenn unter steigender Belastung die durch die Glykolyse anfallende Laktat-Produktion die oxidativen Reserven des Körpers übersteigt [187, 234].

Aufgrund der deutlichen Veränderung des Laktatspiegels sowie des BE erfolgte eine genauere Betrachtung und der Versuch mittels Youden-Index einen Cut-off-Wert zur Unterscheidung von Patienten mit vaskulär-assoziiertes PH von Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu etablieren, bei dem eine diagnostische Vorhersage auf das Vorliegen einer vaskulären Ursache der Hyperventilation, wie PAH oder CTEPH möglich ist. Der Youden-Index lag jedoch bei allen Vergleichen zwischen den verschiedenen Teilkollektiven bezüglich BE und Laktatspiegel unter 0,5. Dies spricht für eine schlechte Güte der Tests zur Differenzierung der Patienten.

Der pO₂-Spiegel in den aufgeführten Studien lag zwischen 62 mmHg bei einem CTEPH-Kollektiv [225] und 76 mmHg in einer iPAH-Gruppe [224] bei einem gemessenen SaO₂-Spiegel von 91 % bis 95 % [224]. Die vorliegenden Ergebnisse liegen somit im oberen Bereich und sprechen für eine fehlende bis mäßige Hypoxämie. Auch in der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ sind bei noch höherem pO₂- und SaO₂-Spiegel keine Hinweise auf eine Hypoxämie erkenntlich.

Es fällt auf, dass pO₂- und SaO₂-Spiegel unter dem Belastungstest im Kollektiv der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ ansteigen während beide Parameter bei den Gruppen „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“ sinken. Der Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als 10 % während eines 6MWD bei iPAH-Patienten geht mit einer verminderten Lebenserwartung einher [235].

Auch hier erfolgte eine exaktere Betrachtung mit Berechnung des Youden-Index zur Ermittlung eines Cut-off-Wertes zur Unterscheidung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und der Gruppe mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“. Der Youden-Index bei Analyse des pO₂-Spiegels in der BGA in Ruhe lag bei allen Vergleichen der Teilkollektive unter einem Wert von 0,5 und dient somit nicht zur möglichen Unterscheidung der Kollektive. Unter submaximaler, aber vor allem unter maximaler Belastung liegt der Youden-Index für den pO₂ Spiegel deutlich höher. Im Vergleich der Teilkollektive mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ liegt der Youden-Index für den pO₂-Spiegel bei Maximalbelastung in der

Spiroergometrie bei 0,66 bei einem Cut-off-Wert von 78,40 mmHg. Bei einer Sensitivität von 85,5 %, einer Spezifität von 80,0 %, einem positiv prädiktiven Wert von 90,7 % und einem negativen Vorhersagewert von 70,7 % kann man anhand des pO_2 -Spiegels bei Maximalbelastung die Prätestwahrscheinlichkeit für weitere invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter deutlich erhöhen. Bei Betrachtung der Einzelkollektive „Hyperventilation mit PAH“ und „Hyperventilation mit CTEPH“ liegen die errechneten Werte in einem ähnlichen Bereich.

4.2.4 Bodyplethysmographie

In der Auswertung der Bodyplethysmographie der Gesamtkollektive sind signifikante Unterschiede bei den Parametern FVC, Tiffeneau-Index, TLC und DLCO/VA zu sehen. Die Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ erreicht Normalwerte. Da jedoch kein Ausschluss von Patienten aufgrund von Komorbiditäten erfolgte und in allen Teilkollektiven Patienten mit zusätzlich vorliegenden pulmonalen Erkrankungen eingeschlossen wurden, kann hier nicht anhand von Pathologien auf eine pulmonal-vaskuläre Hyperventilation geschlossen werden. Betrachtet man die Auswertungen für die Kollektive „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“ sieht man, dass der signifikante Unterschied auf die Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ zurückzuführen ist. Diese unterscheidet sich signifikant bezüglich FVC, FEV₁, TLC sowie DLCO/VA. Zwischen Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ergibt sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied.

Eine niedrige DLCO bei erhaltener TLC spricht für eine Transferstörung ohne vorliegende Restriktion, wie dies zum Beispiel bei Patienten mit PAH oder CTEPH auftreten kann [157]. Die DLCO lag im Durchschnitt sowohl im Teilkollektiv „Hyperventilation bei PAH“ als auch im Teilkollektiv „Hyperventilation bei CTEPH“ unter derer der Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“.

Bei Analyse des Youden-Index der Parameter mit signifikanten Unterschied in der Bodyplethysmographie der Kollektive mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ lag der Maximalwert bei 0,31 (DLCO/VA). Somit dienen die Parameter der Bodyplethysmographie in den vorliegenden Patientenkollektiven nicht zur Unterscheidung von Patienten mit vaskulär-assoziierter Hyperventilation von Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“.

Im Vergleich zur Arbeit von Ramos et al. [224] erreichte die Gruppe „Hyperventilation bei PAH“ bessere Werte für FVC ($90,6 \% \pm 19,9 \%$ vs. $87 \% \pm 15 \%$) und FEV₁ ($85,0 \% \pm 18,8 \%$ vs. $83 \% \pm 15 \%$). Bei der DLCO/VA lag die iPAH-Gruppe ($74 \% \pm 16 \%$) deutlich über dem Kollektiv „Hyperventilation bei PAH“ der vorliegenden Arbeit ($66,8 \% \pm 20,7 \%$). Bei Betrachtung der beiden CTEPH-Gruppen schnitt das hier vorliegende Kollektiv „Hyperventilation bei CTEPH“ in den genannten Parametern besser ab (FVC: $95,5 \% \pm 16,1 \%$ vs. $85 \% \pm 14 \%$; FEV₁ $90,1 \% \pm 17,2 \%$ vs. $81 \% \pm 14 \%$; DLCO/VA $76,5 \% \pm 12,9 \%$ vs. $64 \% \pm 13 \%$).

Das iPAH-Kollektiv von Scheidl et al. [225] erreichte einen deutlich höheren FEV₁ (94 %) bei höherer TLC (101 %) und besserer DLCO/VA (73 %). Auch hier schnitt allerdings die CTEPH-Gruppe schlechter ab als in der vorliegenden Arbeit: FEV₁ (77 %) bei ähnlicher TLC (96 %) und schlechterem DLCO/VA (67 %). In der Studie von Scheidl et al. [225] erfolgte ein Ausschluss der Patienten bei FVC und FEV₁ kleiner 70% sowie der Patienten mit Herz- oder Klappenerkrankungen, Lungenerkrankungen oder weiteren Systemerkrankungen. In der vorliegenden Arbeit erfolgte kein Ausschluss aufgrund von Ergebnissen in der Spirometrie oder Vorerkrankungen.

Beim Vergleich der Gruppe „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ mit den Hyperventilationskollektiven von Malmberg et al. [207] und Kinnula et al. [226] erreichen alle drei Kollektive ähnliche, im Normbereich liegende, Parameter bezüglich FVC und FEV₁.

4.2.5 Echokardiographie

Bezüglich der in der Echokardiographie gemessenen Mittelwerte lässt sich das hier untersuchte Patientenklientel leicht in Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie einteilen. Es liegt in fast allen erhobenen Messkategorien ein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen den Kollektiven „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“ mit der Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ vor.

Jedoch sieht man die Limitation der Echokardiographie als einziges nicht-invasives Diagnosetool zum einen am grenzwertig hohen sPAP der Gruppe mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ mit $30,0 \text{ mmHg} \pm 8,6 \text{ mmHg}$ und zum anderen an der von Held et al. [160] beschriebenen Tatsache, dass viele Patienten, vor allem die mit einer frühen oder milden Form der PH, der Detektion mittels Echokardiographie entgehen. Zudem kann bei Patienten ohne Klappeninsuffizienzen in der Ruhe-Echokardiographie

der pulmonale Druck nicht abgeschätzt werden, was die Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Hypertonie unmöglich macht [158].

4.2.6 Rechtsherzkatheter

In der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind – erwartungsgemäß – mPAP als Diagnosekriterium, PAWP sowie PVR vom Kollektiv mit vaskulär bedingter Hyperventilation, auch unter Einzelbetrachtung der beiden Subgruppen „Hyperventilation bei PAH“ und „Hyperventilation bei CTEPH“, gegenüber denen der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ deutlich erhöht. Im Vergleich zum Kollektiv von Hoeper et al. [155] sind der mPAP und der PVR der Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ der vorliegenden Arbeit deutlich niedriger bei ähnlichem PAWP. Bei HZV sowie Herzindex weist das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit höhere Parameter auf die sich zwischen den einzelnen Subgruppen nicht relevant unterscheiden. Auch bei den Kollektiven von Scheidl et al. [225] und Ramos et al. [224] liegen mPAP und PVR in einem höheren Bereich.

Trotz, im Vergleich, besserer hämodynamischer Parameter im vorliegenden Kollektiv, lag der mPAP mit durchschnittlich 37,5 mmHg in der Gruppe der pulmonal-vaskulär bedingten „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ weit über dem Grenzwert von 20 mmHg. Der Mittelwert der Gruppe mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ mit 13,7 mmHg deutlich darunter [19].

Ein Grund für die Differenz des niedrigeren mPAP des hier untersuchten PH-Kollektivs könnte im deutlich höheren Altersdurchschnitt oder in einer unterschiedlich hohen Krankheitsausprägung begründet sein. Hoeper et al. [228] sahen in den Daten des COMPERA-Registers deutlich niedriger Werte des mPAP in der Gruppe der über 65-Jährigen im Vergleich zum Kollektiv zwischen 18 bis 65 Jahre.

Vergleicht man die Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ mit einem gesunden Kollektiv [7] ist der mPAP der Gruppen fast identisch. PAWP, HZV und Herzindex waren in der Arbeit von Kovacs et al. [7] ein wenig höher als bei dem vorliegenden

Kollektiv, was auch den aus diesen Parametern berechneten, doppelten PVR des aktuellen Kollektivs erklärt. Diese Messungen unterliegen starken Schwankungen, da sie sehr vom intrathorakalen Druck und dem Messzeitpunkt abhängig sind [12].

4.2.7 Spiroergometrie

Da die Dyspnoe, vor allem die der Patienten mit PH, hauptsächlich unter Belastung auftritt [1] sollten diagnostische Mittel zum Einsatz kommen bei denen der Patient einer maximalen Belastung ausgesetzt wird. Bereits 2008 wurde die Spiroergometrie als diagnostisches Instrument zur Früherkennung und Differentialdiagnostik propagiert [236]. Auch in den Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz von 2018 zur CTEPH wird die Durchführung einer Spiroergometrie empfohlen, da hier Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung detektiert werden können und so Patienten gefiltert werden können, die der echokardiographischen Diagnostik entgehen [237].

In einigen Studien wurde bereits gezeigt, dass sich die PH-Untergruppen hinsichtlich der Ergebnisse in der Spiroergometrie unterscheiden lassen: Scheidl et al. [225] und Ramos et al. [225] zeigten die Unterschiede von iPAH zu CTEPH auf. Dumitrescu et al. [169] detektierten frühzeitig eine pulmonale Vaskulopathie bei Sklerodermie-Patienten. Armstrong et al. [229] sahen signifikante Unterschiede im $P_{ET}CO_2$ zwischen Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung mit und ohne pulmonaler Hypertonie. Liu et al. [238] stellten fest, dass Patienten mit Rechtsherzbelastung eine schlechtere Lungenfunktion als Patienten mit Linksherzinsuffizienz sowohl in Ruhe als auch unter Belastung aufweisen. Die Unterschiede in Ruhe beruhen auf dem anderen Atmungsmuster und dem schlechteren Gasaustausch von Patienten mit Rechtsherzbelastung. Unter Belastung liegen den schlechteren Lungenfunktions-Messwerten ein schwerer Ventilations-/Perfusions-Defekt, eine verminderte alveoläre Funktion sowie Belüftungsprobleme aufgrund von Gefäßschäden bei Patienten mit Rechtsherzbelastung zugrunde.

Auch im Vergleich der Parameter von Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie mit idiopathischer PAH zeigen die Patienten mit iPAH unter Belastung stärker pathologische Werte aufgrund von Hyperventilation, Ventilations-/Perfusions-Ausfällen sowie Gasaustauschstörungen [239].

Des Weiteren wird die Spiroergometrie zur therapeutischen Verlaufskontrolle von inoperablen Patienten mit CTEPH eingesetzt [240].

4 Diskussion

Bei einer Studie zur iPAH sahen Batt et al. eine verminderte Belastbarkeit von PAH-Patienten im Vergleich zu gematchten Kontrollpatienten. VO_2 und AT waren vermindert, das Verhältnis von V_E zu VCO_2 erhöht [241].

Schwaiblmair et al. [209] nutzen, ebenso wie Held et al. [129, 160], die Spiroergometrie als diagnostische Methode für symptomatische Patienten die unter Ruhebedingungen unauffällige hämodynamische Werte aufwiesen. Sie detektierten so Patienten mit belastungsinduzierter PAH [209], CTEPH [209] sowie Patienten mit chronisch thromboembolischer Lungenerkrankung (CTED) [209]. Zudem wurden Cut-off Werte für einige spiroergometrische Messparameter ermittelt und deren diagnostische Güte untersucht, um leichter zwischen Patienten mit CTEPH und Patienten ohne PH zu differenzieren [209]. Auch bei Patienten mit Hyperventilationssyndrom wird die Hyperventilation häufig unter Belastung verstärkt, weshalb Kinnula et al. [189] mittels Spiroergometrie ein Kollektiv von Patienten mit Hyperventilationssyndrom mit einem gesunden Kollektiv verglichen. Die Gruppe mit Hyperventilation zeigte signifikant höhere Werte bei EQO_2 und $EQCO_2$. Dies konnte die Arbeitsgruppe in einer weiteren Studie [226] zusätzlich im Vergleich zu einem Kollektiv mit leichtgradig ausgeprägtem Asthma bronchiale bestätigen.

Malmberg et al. [207] sahen während eines Orthostase-Tests einen signifikanten Anstieg von V_E , EQO_2 und $EQCO_2$ in der Gruppe der Hyperventilationspatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Zudem kam es zu einem signifikanten Abfall von P_{ETCO_2} .

In ihrer Arbeit zeigten Gardner et al. [177], dass der P_{ETCO_2} bei Patienten mit chronischer Hyperventilation in Ruhe und unter jeglicher Provokation niedrig bleibt oder, bei nur leichter Reduktion in Ruhe, unter Belastung weiter fällt.

Die genannten Arbeiten zeigen Unterschiede in den Mittelwerten der spiroergometrischen Parameter zwischen kranken und gesunden Personen auf. Es erfolgte aber keine Untersuchung der Möglichkeit die Patienten mit pulmonal-vaskulärer „Hyperventilation bei PAH oder CTEPH“ von Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ mittels nicht invasiver Diagnostik zu unterscheiden, um damit die Prätestwahrscheinlichkeit für weitere invasive Tests zu erhöhen.

Bei Betrachtung der hier vorliegenden Spiroergometrie-Ergebnisse ist bei allen in die Auswertung eingegangenen Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit pulmonal-vaskulär bedingter „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu sehen, welcher das Potenzial dieser Untersuchungsmethode verdeutlicht.

4 Diskussion

Mittels Youden-Index konnte gezeigt werden, dass sich vor allem die Messwerte, für die bereits durch Held et al. [160] Cut-off-Werte festgelegt wurden, eignen können Patienten mit pulmonal-vaskulärer von denen mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu unterscheiden.

Im Vergleich zwischen hyperventilierenden Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie konnte die maximale AUC mit 0,87 für den Parameter Aa-DO₂ berechnet werden. Dieser Parameter weist zur Unterscheidung zwischen dem genannten Patientenklientelen eine Spezifität von 82,8 %, eine Sensitivität von 77,3 % sowie einen positiven Vorhersagewert von 88,5 % und einen negativen Vorhersagewert von 67,9 % auf.

Betrachtet man nun die Kollektive „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ sieht man immer noch die beste AUC bei Aa-DO₂ mit 0,87. Die Spezifität bleibt bei 82,8 %, die Sensitivität zeigt einen leichten Anstieg auf 78,1 %. Der positiv prädiktive Wert liegt bei immer noch guten 82 % und der negativ prädiktive Wert steigt auf 79,1 %.

Ebenso konnte für Aa-DO₂ der beste Youden-Index mit 0,63 zur Unterscheidung von Patienten mit pulmonal-vaskulärer Hyperventilation von Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ berechnet werden. Auch zur Differenzierung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“ von denen mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ liegt der Youden-Index mit 0,63 bei Aa-DO₂ am höchsten. Eine noch höhere Güte wird mit 0,65 beim Vergleich zwischen „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ erreicht.

Die beste Güte ergibt sich in der Differenzierung von CTEPH-Patienten zur Gruppe der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“. Hier zeigt sich die maximale AUC für P_{(a-ET)CO₂} mit 0,90 bei einer Sensitivität von 91,3 % und einem negativen Vorhersagewert von 92,5 % (Spezifität 76,6 %, PPW 73,7 %). Auch anhand des Youden-Index (0,68) konnte gezeigt werden, dass sich der Messwert P_{(a-ET)CO₂} am besten zur Differenzierung von „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ eignet. Auch in der Trennung des Gesamtkollektivs in pulmonal-vaskuläre Hyperventilation und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ konnte mit einem Youden-Index von 0,54 eine gute Trennschärfe berechnet werden. Lediglich zur Unterscheidung von „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ lag der Youden-Index von P_{(a-ET)CO₂} bei 0,47.

4 Diskussion

Auch mittels $P_{ET}CO_2$ bei AT besteht die Möglichkeit die Kollektive zu unterscheiden. Bei Betrachtung der Gesamtkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ liegt der Youden-Index bei 0,52 und die AUC bei 0,79 bei einer Sensitivität von 82,7 %. In der Differenzierung von „Hyperventilation bei PAH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ ergibt sich eine Sensitivität von 82,8 % bei einer AUC von 0,78 und einem Youden-Index von 0,53. Eine Sensitivität von 82,6 % sowie ein negativ prädiktiver Wert von 82,2 % liegen bei dem Vergleich „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ bei einer AUC von 0,81 und einem Youden-Index von 0,55 vor.

Bei Betrachtung der Werte von V_E/VCO_2 -slope liegt der Youden-Index zur Differenzierung zwischen „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ bei 0,54, die AUC bei 0,82 bei einer Sensitivität von 83,6 und einem positiv prädiktiven Wert von 81,4 %. Bei „Hyperventilation bei PAH“ im Vergleich zu „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ ist der Youden-Index 0,53, die AUC 0,81, die Sensitivität 79,7 % und der negative Vorhersagewert 76,8 %. Die beste Unterscheidungsmöglichkeit liegt jedoch auch hier zwischen den Gruppen „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ vor. Bei einem Youden-Index von 0,59 und einer AUC von 0,83 liegt die Sensitivität bei 89,1 % und der negativ prädiktive Wert bei 89,6 % bei einer Spezifität von 67,2 % und einem positiven Vorhersagewert von 66,1 %.

Die geringste Trennschärfe ergab sich für die Parameter EQO_2 und $EQCO_2$. Die Berechnung der Youden-Indices lag maximal bei einem Wert von 0,43 für $EQCO_2$ bei der Unterscheidung zwischen „Hyperventilation bei CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. Somit eignet sich keiner der beiden Messparameter um zwischen Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu unterscheiden.

Anhand der bereits vorliegenden Cut-off-Werte von Held et al. [160] sowie des im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Cut-off-Wertes für den pO_2 -Spiegel bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie konnte gezeigt werden, dass 91 Patienten des 110 Patienten umfassenden Kollektivs mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ bei einer Anzahl von mindestens drei positiven Cut-off-Parametern aus einer kombinierten Betrachtung der Cut-off-Werte für V_E/VCO_2 -slope ($\geq 37,5$), $P_{ET}CO_2$ AT ($\leq 31,33$ mmHg), $Aa-DO_2$ ($\geq 36,97$

4 Diskussion

mmHg), $P_{(a-ET)CO_2}$ ($\geq 5,18$ mmHg) und pO_2 ($< 78,4$ mmHg) bei Maximalbelastung erkannt werden konnten. Bei einer Kombination aus den genannten, während der Spiroergometrie ermittelten, Cut-off-Werten liegt die Sensitivität zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ bei 82,7 %. Die Spezifität liegt bei 82,3 % bei einem positiven Vorhersagewert von 89,2 % und einem negativen von 72,9 %.

Für den klinischen Alltag heißt dies, dass mit dem nicht invasiven Diagnostikum der Spiroergometrie mit kombinierter BGA die Möglichkeit besteht Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ von Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu unterscheiden bzw. die Vortestwahrscheinlichkeit vor Ergreifen invasiverer Diagnostik im Sinne eines Rechtsherzkatheters deutlich zu steigern.

Bei 11 Patienten aus dem Kollektiv der „Nicht pulmonal-vaskulären Hyperventilation“ war eine psychogene Ursache der Hyperventilation gesichert. Vergleicht man hier die Spiroergometrie-Parameter mit signifikantem Unterschied liegen nur jeweils 2 Patienten über dem Cut-off-Wert von $Aa-DO_2$ bzw. über dem Cut-off-Wert von bei $P_{(a-ET)CO_2}$, woraus sich eine Spezifität von 81,8 % sowie eine positive Vorhersagewahrscheinlichkeit von 97,7 % bzw. 97,6 % ergibt. Die Berechnung eines Cut-off-Wertes für den pO_2 -Spiegel bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie ergab einen Youden-Index von 0,77 für $pO_2 < 77,20$ mmHg bei einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 77,3 %, sodass man mittels der Parameter $Aa-DO_2$, $P_{(a-ET)CO_2}$ und des pO_2 bei Maximalbelastung Patienten mit psychogener Hyperventilation von denen mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ unterscheiden kann.

Diese Ergebnisse sollten Anlass für größere, prospektive Studien zur weiteren Diskriminierung der Hyperventilation bezüglich organischer und psychischer Ätiologie geben.

4.3 Methodenkritik

Der Hauptkritikpunkt der vorliegenden Arbeit betrifft die retrospektive Datenerhebung über einen relativ kurzen Zeitraum. Diese ermöglicht jedoch die Analyse einer wesentlich größeren Anzahl an Patientendaten in einem kürzeren Zeitintervall, um eine Hypothese zu generieren als es bei einer prospektiven Studie der Fall wäre. Allerdings wurden einige, die ursprünglich zur Diagnostik vorgestellt, Patienten im Rahmen der Arbeit aufgrund fehlender Einzeldaten von der Analyse ausgeschlossen.

Die Patientenkollektive waren mit 64 PAH-, 46 CTEPH-Patienten und 64 Patienten mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ von eingeschränkter Größe. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die pulmonale Hypertonie eine eher seltene Erkrankung mit komplizierter Diagnosestellung ist und nur zwei Unterformen dieser Erkrankung eingeschlossen wurden, war das eingeschlossene Kollektiv relativ groß.

Die Patientenrekrutierung erfolgte lediglich an einem spezialisierten Zentrum, wodurch ein Selektions-Bias nicht sicher auszuschließen ist.

Zudem erfolgte in der durchgeführten Untersuchung kein Matching bezüglich des Alters. Es erfolgte keine Selektion bezüglich Komorbiditäten, sodass das vorhandene Patientenkollektiv eher dem Ambulanzalltag entspricht als dies in vergleichbaren Studien der Fall ist. Allerdings bestehen durch die vorhandenen Komorbiditäten auch viele Differentialdiagnosen, die ebenso für die Hyperventilation verantwortlich sein können. Ein Vergleichsuntersuchung sollte nochmals mit einem Kollektiv, bei dem jegliche organische Ursache der Hyperventilation ausgeschlossen wurde, durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Unklare Dyspnoe ist einer der Hauptvorstellungsgründe in den zentralen Notaufnahmen und pneumologischen Facharztpraxen [4]. Viele dieser Patienten hyperventilieren. Die Hyperventilation ist jedoch ein sehr unspezifisches Merkmal und kommt sowohl bei Patienten mit Lungenerkrankungen, aber auch bei denen ohne Vorerkrankungen an der Lunge, sogar bei Patienten mit psychischen Störungen vor.

Die PH ist weit verbreitet [1], wird spät erkannt [130, 160], geht ebenfalls mit einer Hyperventilation einher und die Inzidenz der CTEPH scheint höher als bisher angenommen [1]. Goldstandard für die Diagnosestellung der PH ist der Rechtsherzkatheter [12]. Allerdings wurde bereits vor 20 Jahren propagiert, dass mittels einer Spiroergometrie bei PH wegweisende Daten erhoben werden können und dies die Anzahl der notwendigen Rechtsherzkatheter reduzieren und im Gegenzug die Durchführung von Spiroergometrien steigern könnte [242, 243], um möglichst früh Patienten mit pulmonal-vaskulärer Hyperventilation von denen mit „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ zu unterscheiden.

In dieser Arbeit wurden die Daten von Patienten mit Hyperventilation analysiert (64 PAH, 46 CTEPH, 64 „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“) und bezüglich BGA und Spiroergometrie ausgewertet.

Anhand der BGA in Ruhe konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Während sich auch der kapillär gemessene $p\text{CO}_2$ -Spiegel unter submaximaler Belastung bei vaskulär-assoziiertem Bedarfshyperventilation und „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ nicht signifikant unterschieden, zeigten die spirometrischen Parameter alle einen signifikanten Unterschied. Die höchste Sensitivität (83,6 %) und den besten negativ prädiktiven Wert (70,5 %) bei Betrachtung des Gesamtkollektivs erreichte der Parameter $V_E/V\text{CO}_2$ -slope, die beste Spezifität (82,8 %) und den höchsten positiven Vorhersagewert (88,5 %) war bei Aa-DO_2 zu sehen.

Auch der, während der Maximalbelastung in der Spiroergometrie gemessene $p\text{O}_2$ -Spiegel unterschied sich in den Gruppen signifikant voneinander.

Durch die Kombination mehrerer Parameter ($V_E/V\text{CO}_2$ -slope, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ AT, Aa-DO_2 , $P_{(\text{a-ET})}\text{CO}_2$ sowie $p\text{O}_2$ -Spiegel bei Maximalbelastung) kann eine Sensitivität von 82,7 % und

5 Zusammenfassung

ein positiver Vorhersagewert von 89,2 % zur Erkennung der Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ erreicht werden. Die Spezifität liegt bei 82,3 % und der negativ prädiktive Wert bei 72,9 %.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Spiroergometrie mit kombinierter BGA eine geeignete Methode ist, Patienten mit vaskulär-assoziierten Hyperventilation zu erkennen bzw. nicht-invasiv die Prätest-Wahrscheinlichkeit für weitere Untersuchungen zu erhöhen.

6 Literaturverzeichnis

1. Hoeper, M.M., et al., *Pulmonary Hypertension*. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. **114**(5): p. 73-84.
2. Hoeper, M.M., et al., *A global view of pulmonary hypertension*. *Lancet Respir Med*, 2016. **4**(4): p. 306-22.
3. Hoeper, M.M., D. Huscher, and D. Pittrow, *Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany*. *Int J Cardiol*, 2016. **203**: p. 612-3.
4. Hauswaldt, J. and S. Blaschke, *Dyspnoe*. *Der Internist*, 2017. **58**(9): p. 925-936.
5. 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 Heart J*, 2016. **37**(1): p. 67-119.
6. Simonneau, G., et al., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. *European Respiratory Journal*, 2019. **53**(1): p. 1801913.
7. Kovacs, G., et al., *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review*. *Eur Respir J*, 2009. **34**(4): p. 888-94.
8. Rosenkranz, S., et al., *Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2019. **139**.
9. Hoeper, M.M., et al., *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25 Suppl): p. D42-50.
10. Heresi, G.A., et al., *Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure*. *Pulm Circ*, 2013. **3**(4): p. 916-25.
11. Maron, B.A., et al., *Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program*. *Circulation*, 2016. **133**(13): p. 1240-8.
12. Rosenkranz, S., et al., *[Right heart catheterization in pulmonary hypertension]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011. **136**(50): p. 2601-16; quiz 2617-20.
13. Opitz, C., et al., *[ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. **141**(24): p. 1764-1769.
14. Galie, N. and G. Simonneau, *The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25 Suppl): p. D1-3.
15. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5s-12s.
16. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. *Ann Intern Med*, 1987. **107**(2): p. 216-23.
17. Fishman, A.P., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. *Clin Chest Med*, 2001. **22**(3): p. 385-91, vii.
18. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25 Suppl): p. D34-41.
19. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2009. **34**(6): p. 1219-63.

20. Taichman, D.B., et al., *Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. Mayo Clin Proc*, 2009. **84**(7): p. 586-92.
21. Sitbon, O., et al., *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(4): p. 780-8.
22. Nickel, N., et al., *The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J*, 2012. **39**(3): p. 589-96.
23. Barst, R.J., et al., *Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. Chest*, 2013. **144**(1): p. 160-168.
24. Strange, G., et al., *Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart*, 2012. **98**(24): p. 1805-11.
25. Humbert, M., et al., *Pulmonary Arterial Hypertension in France. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006. **173**(9): p. 1023-1030.
26. Peacock, A.J., et al., *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J*, 2007. **30**(1): p. 104-9.
27. Stacher, E., et al., *Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **186**(3): p. 261-72.
28. Tuder, R.M., et al., *Pathology of pulmonary hypertension. Clin Chest Med*, 2013. **34**(4): p. 639-50.
29. 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.
30. Humbert, M., *Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. Eur Respir Rev*, 2010. **19**(115): p. 59-63.
31. Johnson, S.R., J.T. Granton, and S. Mehta, *Thrombotic Arteriopathy and Anticoagulation in Pulmonary Hypertension. CHEST*. **130**(2): p. 545-552.
32. Wagenvoort, C.A., *Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. Chest*, 1980. **77**(5): p. 614-25.
33. Wagenvoort, C.A., *Morphological substrate for the reversibility and irreversibility of pulmonary hypertension. Eur Heart J*, 1988. **9 Suppl J**: p. 7-12.
34. Eisenberg, P.R., et al., *Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation*, 1990. **82**(3): p. 841-7.
35. Yuan, X.J., et al., *Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet*, 1998. **351**(9104): p. 726-7.
36. Kherbeck, N., et al., *The role of inflammation and autoimmunity in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. Clin Rev Allergy Immunol*, 2013. **44**(1): p. 31-8.
37. Brown, L.M., et al., *Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. Chest*, 2011. **140**(1): p. 19-26.
38. Hill, N.S., M.J. Cawley, and C.L. Heggen-Peay, *New Therapeutic Paradigms and Guidelines in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension. J Manag Care Spec Pharm*, 2016. **22**(3 Suppl A): p. S3-21.
39. 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.
40. Corbin, J.D., et al., *High lung PDE5: A strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005. **334**(3): p. 930-938.

41. Wilkins, M.R., et al., Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2008. **32**(1): p. 198.
42. Dumitrescu, D., E. Erdmann, and S. Rosenkranz, PDE5-Inhibitoren in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Beeinflussung des NO-Signalweges. *Pharmazie in unserer Zeit*, 2010. **39**(5): p. 391-396.
43. Hoeper, M.M., et al., Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Pneumologie*, 2010. **64**(07): p. 401-414.
44. Galiè, N., et al., Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**(20): p. 2148-2157.
45. Galiè, N., et al., Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 2009. **119**(22): p. 2894.
46. Friebe, A. and D. Koesling, Regulation of Nitric Oxide-Sensitive Guanylyl Cyclase. *Circulation Research*, 2003. **93**(2): p. 96.
47. Follmann, M., et al., The Chemistry and Biology of Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013. **52**(36): p. 9442-9462.
48. Leuchte, H.H., et al., [Riociguat: stimulator of soluble guanylate-cyclase. New mode of action for the treatment of pulmonary arterial and non operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Pneumologie*, 2015. **69**(3): p. 135-43.
49. Stasch, J.-P. and O.V. Evgenov, Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension, in *Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension*, M. Humbert, O.V. Evgenov, and J.-P. Stasch, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 279-313.
50. Ghofrani, H.-A., et al., Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(4): p. 330-340.
51. Bauer, M. and H. Wilkens, Endothelinsystem und inhalatives Iloprost bei pulmonaler Hypertonie. *Der Anaesthetist*, 2004. **53**(8): p. 759-761.
52. Tröster, N., G. Kovacs, and H. Olschewski, Kurzatmiger Patient — nicht immer ist er nur untrainiert. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 2014. **156**(7): p. 49-54.
53. Hoeper, M.M., et al., [Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. **141**(S 01): p. S33-s41.
54. Galiè, N., et al., Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2008. **371**(9630): p. 2093-2100.
55. Galiè, N., et al., Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*, 2006. **114**(1): p. 48.
56. Channick, R.N., et al., Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. *The Lancet*, 2001. **358**(9288): p. 1119-1123.
57. Rubin, L.J., et al., Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(12): p. 896-903.
58. Oudiz, R.J., et al., Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. **54**(21): p. 1971.
59. Galiè, N., et al., Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 2008. **117**(23): p. 3010.
60. Richter, M.J., et al., Medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Der Internist*, 2015. **56**(5): p. 573-582.
61. Gatfield, J., et al., Slow Receptor Dissociation Kinetics Differentiate Macitentan from Other Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *PLOS ONE*, 2012. **7**(10): p. e47662.

62. Pulido, T., et al., Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(9): p. 809-818.
63. Olschewski, H., et al., Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(5): p. 322-329.
64. Hoeper, M.M., et al., Long-Term Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Aerosolized Iloprost, a Prostacyclin Analogue. *New England Journal of Medicine*, 2000. **342**(25): p. 1866-1870.
65. Hoeper, M.M., et al., Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 2009.
66. Barst, R.J., et al., A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 1996. **334**(5): p. 296-301.
67. Rubin, L.J., et al., Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): Results of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 1990. **112**(7): p. 485-491.
68. Badesch, D.B., et al., Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
69. Lang, I., et al., Efficacy of Long-term Subcutaneous Treprostinil Sodium Therapy in Pulmonary Hypertension. *Chest*, 2006. **129**(6): p. 1636-1643.
70. Barst, R.J., et al., Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with treprostinil. *European Respiratory Journal*, 2006.
71. Barst, R.J., et al., Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. **41**(12): p. 2119.
72. McLaughlin, V.V., et al., EFFECT OF SELEXIPAG ON MORBIDITY/MORTALITY IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: RESULTS OF THE GRIPHON STUDY. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. **65**(10 Supplement): p. A1538.
73. Sitbon, O., et al., Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(26): p. 2522-2533.
74. Montani, D., et al., Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2010. **31**(15): p. 1898-1907.
75. Galie, N., et al., Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(9): p. 834-844.
76. Galie, N., M. Humbert, and J.L. Vachiery, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2016. **37**: p. 67-119.
77. Rosenkranz, S., et al., Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2016. **37**(12): p. 942-54.
78. Miller, W.L., D.E. Grill, and B.A. Borlaug, Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail*, 2013. **1**(4): p. 290-299.
79. Ghio, S., et al., Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(1): p. 183-8.
80. Tampakakis, E., et al., The Diastolic Pulmonary Gradient Does Not Predict Survival in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *JACC: Heart Failure*, 2015. **3**(1): p. 9-16.
81. 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.

82. Leung, C.C., et al., *Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction*. *Am J Cardiol*, 2010. **106**(2): p. 284-6.
83. Shah, A.M., et al., *Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial*. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(1): p. 104-15.
84. Oudiz, R.J., *Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease*. *Clin Chest Med*, 2007. **28**(1): p. 233-41, x.
85. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(2): p. 230-68.
86. Vachiéry, J.-L., et al., *Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(25 Supplement): p. D100-D108.
87. Fang, J.C., et al., *World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2012. **31**(9): p. 913-33.
88. 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.
89. Guha, A., J. Amione-Guerra, and M.H. Park, *Epidemiology of Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016. **59**(1): p. 3-10.
90. Borlaug, B.A., et al., *Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction*. *Circ Heart Fail*, 2010. **3**(5): p. 588-95.
91. Lewis, G.D., et al., *Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes*. *Circ Heart Fail*, 2011. **4**(3): p. 276-85.
92. Rich, S. and M. Rabinovitch, *Diagnosis and Treatment of Secondary (Non-Category 1) Pulmonary Hypertension*. *Circulation*, 2008. **118**(21): p. 2190-2199.
93. Rosenkranz, S., et al., *[Pulmonary hypertension associated with left heart disease: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. **141**(S 01): p. S48-s56.
94. Gerges, C., et al., *Diastolic Pulmonary Vascular Pressure Gradient*. *CHEST*. **143**(3): p. 758-766.
95. Naeije, R., et al., *The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease*. *European Respiratory Journal*, 2013. **41**(1): p. 217-223.
96. Vachiéry, J.-L., et al., *Pulmonary hypertension due to left heart disease*. *European Respiratory Journal*, 2019. **53**(1): p. 1801897.
97. McMurray, J.J.V., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2012. **33**(14): p. 1787-1847.
98. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.

99. Redfield, M.M., et al., Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(24): p. 2314-2324.
100. Minai, O.A., A. Chaouat, and S. Adnot, Pulmonary Hypertension in COPD: Epidemiology, Significance, and Management. *CHEST*, 2010. **137**(6): p. 39S-51S.
101. Chatila, W.M., et al., Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2008. **5**(4): p. 549-555.
102. Falk, J.A., et al., Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2008. **5**(4): p. 543-548.
103. Chaouat, A., R. Naeije, and E. Weitzenblum, Pulmonary hypertension in COPD. *European Respiratory Journal*, 2008. **32**(5): p. 1371.
104. Weitzenblum, E. and A. Chaouat, Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Is It a Distinct Disease? *Chest*, 2005. **127**(5): p. 1480-1482.
105. Held, M. and B. Jany, Pulmonary Hypertension in COPD. *Respiratory Care*, 2012.
106. I. Enghelmayer, J., T. Papucci, and A. Raimondi, Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Drugs*, 2014. **1**(2): p. 79-86.
107. Lettieri, C.J., et al., Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*, 2006. **129**(3): p. 746-752.
108. Cottin, V., et al., Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *European Respiratory Journal*, 2005. **26**(4): p. 586.
109. Olschewski, H., et al., [Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. **141**(S 01): p. S57-S61.
110. Seeger, W., et al., Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(25, Supplement): p. D109-D116.
111. Nadrous, H.F., et al., Pulmonary Hypertension in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*, 2005. **128**(4): p. 2393-2399.
112. Emmanuel Weitzenblum, A.U.A.C.A.U.R.K., Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*, 2013. **81**(4): p. 390-398-390-398.
113. Andersen, K.H., et al., Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2012. **31**(4): p. 373-380.
114. Naeije, R., Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2005. **2**(1): p. 20-22.
115. Joppa, P., et al., Systemic Inflammation in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension. *CHEST*, 2006. **130**(2): p. 326-333.
116. Barberà, J.A., V.I. Peinado, and S. Santos, Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 2003. **21**(5): p. 892.
117. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(7): p. 620-628.
118. Fossati, L., et al., Long-term Effect of Vasodilator Therapy in Pulmonary Hypertension due to COPD: A Retrospective Analysis. *Lung*, 2014. **192**(6): p. 987-995.
119. Gall, H., et al., An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *European Respiratory Review*, 2017. **26**(143).

120. Klok, F., et al., *Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism*. *Haematologica*, 2010.
121. Lang, I.M. and M. Madani, *Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2014. **130**(6): p. 508-18.
122. Poli, D., et al., *Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism*. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2010. **30**(3): p. 294-299.
123. Martí, D., et al., *Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 2010. **46**(12): p. 628-633.
124. Hoepfer, M.M., et al., *A global view of pulmonary hypertension*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016. **4**(4): p. 306-322.
125. Kirson, N.Y., et al., *Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States*. *Current Medical Research and Opinion*, 2011. **27**(9): p. 1763-1768.
126. Kramm, T., et al., *Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany*. *Clinical Research in Cardiology*, 2018. **107**(7): p. 548-553.
127. Taboada, D., et al., *Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease*. *European Respiratory Journal*, 2014.
128. McCabe, C., et al., *Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism*. *Thrombosis Research*, 2013. **132**(6): p. 659-665.
129. Held, M., et al., *Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease*. *Respiration*, 2016. **91**(6): p. 503-9.
130. Held, M., et al., *Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Latenz bis zur Diagnosesicherung und klinischer Zustand bei Diagnosestellung*. *Dtsch med Wochenschr*, 2014. **139**(33): p. 1647-1652.
131. Tscholl, D., et al., *Pulmonary thromboendarterectomy--risk factors for early survival and hemodynamic improvement*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. **19**(6): p. 771-6.
132. Wilkens, H., et al., *[Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. **141**(S 01): p. S62-S69.
133. Pepke-Zaba, J., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry*. *Circulation*, 2011. **124**(18): p. 1973-81.
134. Simonneau, G., et al., *The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *European Respiratory Review*, 2017. **26**(143).
135. Lang, I., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity*. *European Respiratory Review*, 2015. **24**(136): p. 246.
136. Olsson, K.M., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(50): p. 856-62.
137. Pengo, V., et al., *Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism*. *New England Journal of Medicine*, 2004. **350**(22): p. 2257-2264.
138. Suna, G. and U. Somaini, *[Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)]*. *Praxis (Bern 1994)*, 2011. **100**(19): p. 1141-51.
139. Bonderman, D., et al., *Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy*. *Chest*, 2011. **139**(1): p. 122-7.

140. Lang, I.M., P. Dorfmueller, and A.V. Noordegraaf, *The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Annals of the American Thoracic Society*, 2016. **13**(Supplement_3): p. S215-S221.
141. Gutjahr, K., *Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie*. *Pneumo News*, 2015. **7**(4): p. 35-40.
142. Lang, I.M., et al., *Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding*. *Eur Respir J*, 2013. **41**(2): p. 462-8.
143. Delcroix, M., et al., *Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2013. **41**(1): p. 224-32.
144. Wilkens, H., et al., [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--a position paper]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. **139 Suppl 4**: p. S155-65.
145. Kim, N.H., *Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Proc Am Thorac Soc*, 2006. **3**(7): p. 584-8.
146. Lang, I.M., et al., *Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli*. *Circulation*, 1994. **89**(6): p. 2715-21.
147. Moser, K.M. and C.M. Bloor, *Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension*. *Chest*, 1993. **103**(3): p. 685-92.
148. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011*. *Int J Cardiol*, 2011. **154 Suppl 1**: p. S54-60.
149. Riedel, M., et al., *Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism: Late Prognosis and Evolution of Hemodynamic and Respiratory Data*. *Chest*, 1982. **81**(2): p. 151-158.
150. 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.
151. Olschewski, H., et al., *Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie*. *Pneumologie*, 2006. **60**(12): p. 749-771.
152. Grünig, E., et al., *Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie*. *Dtsch med Wochenschr*, 2010. **135**(S 03): p. S67-S77.
153. Papp, L.A., D.F. Klein, and J.M. Gorman, *Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder*. *Am J Psychiatry*, 1993. **150**(8): p. 1149-57.
154. Wilkens, H. and M. Held, [Heart or lung? : Diagnostics and management of unclear exertional dyspnea]. *Herz*, 2018.
155. Hoepfer, M.M., et al., *Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *European Respiratory Journal*, 2007.
156. Kovacs, G. and H. Olschewski, *Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie*. *Der Pneumologe*, 2016. **13**(3): p. 209-219.
157. Held, M., S. Baron, and B. Jany, *Funktionsdiagnostik in der Pneumologie*. *Der Internist*, 2018. **59**(1): p. 15-24.
158. Held, M., M. Linke, and B. Jany, [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. **139**(30): p. 1511-7.
159. Fisher, M.R., et al., *Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema*. *European Respiratory Journal*, 2007.
160. Held, M., et al., *Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography*. *Respiration*, 2014. **87**(5): p. 379-87.
161. Rosenkranz, S., *Pulmonale Hypertonie*, in *Klinische Kardiologie*. 2011, Springer. p. 309-334.

162. Harjai, K.J., et al., *The Tei index: A new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. Journal of the American Society of Echocardiography*, 2002. **15**(9): p. 864-868.
163. Wilkens, H., *Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. Der Pneumologe*, 2010. **7**(3): p. 174-186.
164. Blanchard, D.G., et al., *Utility of Right Ventricular Tei Index in the Noninvasive Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Before and After Pulmonary Thromboendarterectomy. JACC: Cardiovascular Imaging*, 2009. **2**(2): p. 143.
165. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS statement : Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**: p. 111-117.
166. Meyer, F.J., et al., [Exercise testing in respiratory medicine]. *Pneumologie*, 2013. **67**(1): p. 16-34.
167. Holland, A.E., et al., *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: field walking tests in chronic respiratory disease. European Respiratory Journal*, 2014.
168. Kroidl, R.F., S. Schwarz, and B. Lehnigk, *Grundkurs: Technische und formale Grundlagen Kursbuch Spiroergometrie (pp. 16). 2007, Stuttgart: Thieme.*
169. Dumitrescu, D., et al., *Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. PloS one*, 2010. **5**(12): p. e14293.
170. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(2): p. 211-77.
171. Dumitrescu, D., et al., *Pulmonale Hypertonie. Der Pneumologe*, 2007. **4**(4): p. 283-302.
172. Westhoff, M. and K.H. Rühle, *Spiroergometrie. Der Pneumologe*, 2011. **8**(2): p. 85-91.
173. 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. Journal of Nuclear Medicine*, 2007. **48**(5): p. 680-684.
174. Silbernagl, S. and A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie. 2007: Georg Thieme Verlag.*
175. Baenkler, H.-W., et al., *Kurzlehrbuch Innere Medizin. 2015: Georg Thieme Verlag.*
176. Steurer, J., U. Hoffmann, and W. Vetter, *Hyperventilationssyndrom. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1995. **120**(24): p. 884-889.
177. Gardner, W.N., *The pathophysiology of hyperventilation disorders. Chest*, 1996. **109**(2): p. 516-34.
178. Netter, F., *Innere Medizin, in: 2000, Thieme.*
179. Boulding, R., et al., *Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. Eur Respir Rev*, 2016. **25**(141): p. 287-94.
180. Lum, L., *Hyperventilation: the tip and the iceberg. Journal of psychosomatic research*, 1975. **19**(5): p. 375-383.
181. Brashear, R.E., *Hyperventilation syndrome. Lung*, 1983. **161**(1): p. 257-273.
182. Lewis, B.I., *Hyperventilation syndromes; clinical and physiologic observations. Postgraduate medicine*, 1957. **21**(3): p. 259-271.
183. Thomas, M., et al., *Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. BMJ*, 2001. **322**(7294): p. 1098.
184. Thomas, M., et al., *The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. Primary Care Respiratory Journal*, 2005. **14**(2): p. 78.

185. Herrmann, J.M. and A. Radvila, Serie: Funktionelle Störungen ñ Funktionelle Atemstörungen ñ Das Hyperventilationssyndrom. *Dtsch Arztebl International*, 1999. **96**(11): p. 694-.
186. Behrends, J., et al., *Duale Reihe Physiologie*. 2010. Thieme.
187. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des menschen: mit pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag.
188. Köllner, V., *Psychosomatische Aspekte der Dyspnoe* *Psychosomatic aspects of dyspnea. Der Pneumologe*, 2012. **9**(4): p. 271-278.
189. Kinnula, V.L. and A.R. Sovijarvi, *Elevated ventilatory equivalents during exercise in patients with hyperventilation syndrome. Respiration*, 1993. **60**(5): p. 273-8.
190. Van Dixhoorn, J. and H. Duivenvoorden, *Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. Journal of psychosomatic research*, 1985. **29**(2): p. 199-206.
191. Gorman, J.M., et al., *Ventilatory physiology of patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry*, 1988. **45**(1): p. 31-9.
192. Liebowitz, M.R., et al., *Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiological findings. Arch Gen Psychiatry*, 1985. **42**(7): p. 709-19.
193. Woods, S.W., et al., *Carbon dioxide sensitivity in panic anxiety: Ventilatory and anxiogenic response to carbon dioxide in healthy subjects and patients with panic anxiety before and after alprazolam treatment. Archives of general psychiatry*, 1986. **43**(9): p. 900-909.
194. Salkovskis, P.M., et al., *A demonstration of acute hyperventilation during naturally occurring panic attacks. Behaviour Research and Therapy*, 1986. **24**(1): p. 91-94.
195. Liebowitz, M.R., et al., *Lactate provocation of panic attacks. I. Clinical and behavioral findings. Arch Gen Psychiatry*, 1984. **41**(8): p. 764-70.
196. Dillon, D.J., et al., *Measurement of lactate-induced panic and anxiety. Psychiatry Research*, 1987. **20**(2): p. 97-105.
197. Gorman, J.M., et al., *Blood gas changes and hypophosphatemia in lactate-induced panic. Arch Gen Psychiatry*, 1986. **43**(11): p. 1067-71.
198. Papp, L.A., et al., *Arterial blood gas changes in panic disorder and lactate-induced panic. Psychiatry Res*, 1989. **28**(2): p. 171-80.
199. Hood, V. and R. Tannen, *pH control of lactic acid and keto acid production: a mechanism of acid-base regulation. Mineral and electrolyte metabolism*, 1983. **9**(4-6): p. 317-325.
200. Meuret, A.E. and T. Ritz, *Hyperventilation in panic disorder and asthma: empirical evidence and clinical strategies. International Journal of Psychophysiology*, 2010. **78**(1): p. 68-79.
201. Gardner, W.N., C. Bass, and J. Moxham, *Recurrent hyperventilation tetany due to mild asthma. Respir Med*, 1992. **86**(4): p. 349-51.
202. Saisch, S.G., S. Wessely, and W.N. Gardner, *Patients with acute hyperventilation presenting to an inner-city emergency department. Chest*, 1996. **110**(4): p. 952-7.
203. Szucs, M.M., et al., *Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. Annals of Internal Medicine*, 1971. **74**(2): p. 161-166.
204. Sietsema, K.E., J.I. Simon, and K. Wasserman, *Pulmonary hypertension presenting as a panic disorder. Chest*, 1987. **91**(6): p. 910-2.
205. Folgering, H. and A. Cox, *Beta-blocker therapy with metoprolol in the hyperventilation syndrome. Respiration*, 1981. **41**(1): p. 33-8.
206. Pfeuffer, E., et al., *Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. Lung*, 2017. **195**(6): p. 759-768.

207. Malmberg, L.P., K. Tamminen, and A.R.A. Sovijärvi, Orthostatic increase of respiratory gas exchange in hyperventilation syndrome. *Thorax*, 2000. **55**(4): p. 295.
208. Guazzi, M., J. Myers, and R. Arena, Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. **46**(10): p. 1883-1890.
209. Schwaiblmair, M., et al., Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clinical cardiology*, 2012. **35**(9): p. 548-553.
210. Kovacs, G. and H. Olschewski, Screening auf pulmonale Hypertonie. *Der Pneumologe*, 2017. **14**(3): p. 153-159.
211. Olsson, K.M., et al., Capillary pCO₂ helps distinguishing idiopathic pulmonary arterial hypertension from pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Respiratory Research*, 2015. **16**(1): p. 34.
212. Rudski, L.G., et al., Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2010. **23**(7): p. 685-713.
213. Lang, R.M., et al., Recommendations for chamber quantification *. *European Journal of Echocardiography*, 2006. **7**(2): p. 79-108.
214. Forfia, P.R., et al., Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006. **174**(9): p. 1034-1041.
215. Vonk, M., et al., Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *European Journal of Echocardiography*, 2007. **8**(5): p. 317-321.
216. Zeydabadinejad, M., *Echokardiographie des rechten Herzens: Eine praxisorientierende Einführung*. 2006: Georg Thieme Verlag.
217. Steinberg, T. and H. Löllgen, Durchführung der Ergometrie: Indikationen, Kontraindikationen, Abbruchkriterien, in *Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis*, H. Löllgen, E. Erdmann, and A.K. Gitt, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 51-58.
218. Dumitrescu, D. and S. Rosenkranz, *Atlas Spiroergometrie und Pulmonale Hypertonie*. Aufl. Freiburg: Jungbluth, 2011.
219. Löllgen, H., et al., *Ergometrie*. 2010: Springer.
220. Heck, M. and M. Fresenius, *Monitoring. Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*, 2007: p. 167-199.
221. Trudzinski, F.C. and H. Wilkens, Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. *Pneumo News*, 2019. **11**(3): p. 32-40.
222. Gopalan, D., M. Delcroix, and M. Held, Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2017. **26**(143).
223. Quanjer, P.H., et al., Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, 1993. **16**: p. 5-40.
224. Ramos, R.P., et al., Clinical usefulness of end-tidal CO₂ profiles during incremental exercise in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*, 2016. **120**: p. 70-77.
225. Scheidl, S.J., et al., Diagnosis of CTEPH &em>versus&em> IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *European Respiratory Journal*, 2012. **39**(1): p. 119.
226. Kinnula, V.L. and A.R.A. Sovijärvi, Hyperventilation during exercise: independence on exercise-induced bronchoconstriction in mild asthma. *Respiratory Medicine*, 1996. **90**(3): p. 145-151.

227. Lador, F. and P. Herve, *A Practical Approach of Pulmonary Hypertension in the Elderly. Semin Respir Crit Care Med*, 2013. **34**(05): p. 654-664.
228. Hoepfer, 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.
229. Armstrong, H.F., et al., *Distinguishing pulmonary hypertension in interstitial lung disease by ventilation and perfusion defects measured by cardiopulmonary exercise testing. Respiration*, 2013. **86**(5): p. 407-413.
230. Badesch, D.B., et al., *Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest*, 2010. **137**(2): p. 376-387.
231. Miyamoto, S., et al., *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000. **161**(2): p. 487-492.
232. Wilkens, H., S. Guth, and M. Lankeit, *Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Der Klinikarzt*, 2017. **46**(08): p. 396-403.
233. Deboeck, G., et al., *Physiological response to the 6-minute walk test in chronic heart failure patients versus healthy control subjects. European Journal of Preventive Cardiology*, 2013. **21**(8): p. 997-1003.
234. Hofmann, P., M. Wonisch, and R. Pokan, *Laktat-Leistungsdiagnostik: Durchführung und Interpretation, in Kompendium der Sportmedizin. 2017, Springer. p. 189-242.*
235. Paciocco, G., et al., *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. European Respiratory Journal*, 2001. **17**(4): p. 647-652.
236. Dumitrescu, D. and S. Rosenkranz, *Bedeutung der Spiroergometrie in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2008. **133**(S 06): p. S176-S179.
237. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. International Journal of Cardiology*, 2018. **272**: p. 69-78.
238. Liu, W.-H., et al., *Pulmonary function differences in patients with chronic right heart failure secondary to pulmonary arterial hypertension and chronic left heart failure. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2014. **20**: p. 960.
239. Liu, W.-H., et al., *Differences in pulmonary function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and idiopathic pulmonary arterial hypertension. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 2014. **43**(4): p. 317-321.
240. Hirashiki, A., et al., *Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An endothelin receptor antagonist improves the peak PETCO₂. Life Sciences*, 2014. **118**(2): p. 397-403.
241. Batt, J., et al., *Skeletal muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2014. **50**(1): p. 74-86.
242. Ewert, R., et al., *Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion und Belastungstests bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 2005. **30**(4): p. 318-325.
243. Garofano, R. and R. Barst, *Exercise testing in children with primary pulmonary hypertension. Pediatric cardiology*, 1999. **20**(1): p. 61-64.

I Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten-Gehtest
Aa-DO ₂	alveolar-arterielle Partialdruckdifferenz für Sauerstoff
AT	anaeroben Schwelle
ATS	American Thoracic Society
aPAH	assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
AUC	Fläche unter der Kurve
BE	Basenüberschuss
Beat	Herzschlag
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BR	Atemreserve
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPFE	Kombination aus Lungenfibrose und Lungenemphysem
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CW	Continuous-wave
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DLCO/VA	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid in Bezug auf das Alveolarvolumen
dP	Druckgradient
dPAP	diastolischer pulmonal arterieller Druck
DPG	diastolischer Druckgradient
EKG	Elektrokardiogramm
EQCO ₂	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
EQO ₂	Atemäquivalent für Sauerstoff
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ET	Ejektionszeit
ET-1	Endothelin-1

I Abkürzungsverzeichnis

Ex.	Belastung
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
H ⁺	Oxoniumionen
HCO ₃ ⁻	Bicarbonat
HFpEF	Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hPAH	hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	internationale Klassifikation der Krankheiten
ICT	isovolumetrische Kontraktionszeit
iPAH	idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LTOT	Langzeit-Sauerstoffversorgung
LVEI	linksventrikulärer Exzentritätsindex
Max	Maximum
Min	Minimum
mPAP	pulmonal arterieller Mitteldruck
n	Anzahl der Patienten
NO	Stickstoffmonoxid
NPW	negativ prädiktiver Wert
O ₂	Sauerstoff
PA-Druck	pulmonal arterieller Druck
P _{(a-ET)CO₂}	Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem Kohlenstoffdi-oxid
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAPm	siehe mPAP
PAWP	pulmonal arterieller Verschlussdruck

I Abkürzungsverzeichnis

PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
$p\text{CO}_2$	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDE-5	Phosphodiesterase-5
$P_{\text{ET-O}_2}$	endexpiratorischer Partialdruck für Sauerstoff
$P_{\text{ET-CO}_2}$	endexpiratorischer Partialdruck für Kohlenstoffdioxid
PH	pulmonale Hypertonie
$p\text{O}_2$	Sauerstoffpartialdruck
PPW	positiv prädiktiver Wert
PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	rechter Vorhof
RAP	rechtsatrialer Druck
R. oder Rec.	Erholung
RER	Respiratorischer Quotient
ROC	Receiver Operating Characteristics
RV	Residualvolumen
SaO_2	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
sGC	lösliche Guanylatcyclase
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
T	Belastung
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TK	Trikuspidalklappe
TLC	totale Lungenkapazität
TPG	transpulmonaler Druckgradient
VA	Alveolarvolumen
VCO_2	Kohlenstoffdioxidabgabe
V_D	Totraumventilation
V_E (BTPS)	Atemminutentventilation
V_E/VCO_2	Kohlendioxidabgabe, bezogen auf die Ventilation
V_E/VO_2	Sauerstoffaufnahme, bezogen auf die Ventilation
VHF	Vorhofflimmern
V_{max}	maximale Geschwindigkeit, hier: maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
VO_2	Sauerstoffaufnahme

I Abkürzungsverzeichnis

V/Q	Ventilation-Perfusion
V _T , auch V _t	Atemzugvolumen
WHO	World Health Organisation
%	Prozent

Abkürzungen von Maßeinheiten und allgemein anerkannten Ausdrücken werden nicht genannt.

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie, nach Hoeper et al. [53] in Anlehnung an [5, 76]; mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlags.	17
Abbildung 2: Vorgeschlagener diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie gemäß Kölner Konsensus Konferenz 2016 [150] nach Galie et al. [5], mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlags.	25
Abbildung 3: Abschätzung des systolischen pulmonal arteriellen Drucks mit Continuous-wave-Doppler bei Trikuspidalklappeninsuffizienz in der transthorakalen Echokardiographie nach Rosenkranz et al. [161], mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.	27
Abbildung 4: Borg-Dyspnoe- und -Erschöpfungs-Skala, modifiziert nach Kroidl et al. [168]; eigene Darstellung.	29
Abbildung 5: 9-Feldertafel nach Wasserman einer Spiroergometrie einer gesunden Frau [171] mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.	31
Abbildung 6: Teufelskreis der Hyperventilation; eigene Darstellung.	39
Abbildung 7: Darstellung des Patientenkollektivs; eigene Darstellung.	47
Abbildung 8: Spiroergometrie mit Nachweis einer pulmonalen Perfusionsstörung: unter Belastung niedriger O ₂ -Puls mit Plateau (1), erhöhter V _E /VCO ₂ -slope (2), erhöhte Atemäquivalente EQO ₂ und EQCO ₂ (3), sinkender P _{ET} CO ₂ (4) bei insgesamt eingeschränkter O ₂ -Aufnahme (5) aus Trudzinski et al. [222], mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.	54
Abbildung 9: Teilkollektive des Gesamtkollektivs.	60
Abbildung 10: Graphische Darstellung des Parameters pCO ₂ bei Erstvorstellung. Vergleich Gruppe mit PAH (n = 64), CTEPH (n = 46) und ohne PH (n = 64).	63
Abbildung 11: WHO-Stadieneinteilung der Teilkollektive in absoluten Werten bei Erstvorstellung; auf der x-Achse wird die Stadieneinteilung und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten dargestellt.	67
Abbildung 12: Graphische Darstellung des Parameters V _E /VCO ₂ -slope bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH/CTEPH“ (n = 110) vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ (n = 64).	83
Abbildung 13: Graphische Darstellung des Parameters Aa-DO ₂ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH/CTEPH“ (n = 110) vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ (n = 64).	84
Abbildung 14: Graphische Darstellung des Parameters P _(a-ET) CO ₂ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH/CTEPH“ (n = 110) vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ (n = 64).	85
Abbildung 15: Sensitivität und Spezifität des Parameters V _E /VCO ₂ -slope bei einem Cut-off-Wert von $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als	

II Abbildungsverzeichnis

ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall.	87
Abbildung 16: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO_2 bei einem Cut-off-Wert von $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall.	88
Abbildung 17: Sensitivität und Spezifität des Parameters $EQCO_2$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall.	89
Abbildung 18: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{ET}CO_2$ AT (* -1) bei einem Cut-off-Wert von $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall.	90
Abbildung 19: Sensitivität und Spezifität des Parameters $Aa-DO_2$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall.	91
Abbildung 20: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)}CO_2$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall.	92
Abbildung 21: Verteilung des Kollektivs „Hyperventilation bei PAH“ auf die jeweiligen PAH-Untergruppen; auf der x-Achse werden die PAH-Untergruppen und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten dargestellt.	98
Abbildung 22: Graphische Darstellung des Parameters V_E/VCO_2 bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH“ (n = 64) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64).	111
Abbildung 23: Graphische Darstellung des Parameters $Aa-DO_2$ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH“ (n = 64) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64).	112
Abbildung 24: Graphische Darstellung des Parameters $P_{(a-ET)}CO_2$ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation PAH“ (n = 64) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64).	113
Abbildung 25: Sensitivität und Spezifität des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei einem Cut-off-Wert $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall.	115

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 26: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO_2 bei einem Cut-off-Wert $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	116
Abbildung 27: Sensitivität und Spezifität des Parameters $EQCO_2$ bei einem Cut-off-Wert $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	117
Abbildung 28: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{ET}CO_2$ AT (* -1) bei einem Cut-off-Wert $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	118
Abbildung 29: Sensitivität und Spezifität des Parameters $Aa-DO_2$ bei einem Cut-off-Wert $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	119
Abbildung 30: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)}CO_2$ bei einem Cut-off-Wert $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	120
Abbildung 31: Graphische Darstellung des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation CTEPH“ (n = 46) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64). _____	134
Abbildung 32: Graphische Darstellung des Parameters $Aa-DO_2$ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation CTEPH“ (n = 46) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64). _____	135
Abbildung 33: Graphische Darstellung des Parameters $P_{(a-ET)}CO_2$ bei Erstvorstellung mittels Boxplot. Vergleich Gruppe mit „Hyperventilation CTEPH“ (n = 46) vs. „Nicht pulmonal-vaskulärer Hyperventilation“ (n = 64). _____	136
Abbildung 34: Sensitivität und Spezifität des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei einem Cut-off-Wert von $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	138
Abbildung 35: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO_2 bei einem Cut-off-Wert von $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	139
Abbildung 36: Sensitivität und Spezifität des Parameters $EQCO_2$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____	140

II Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 37: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{ET}CO_2$ AT (* -1) bei einem Cut-off-Wert von $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 141
- Abbildung 38: Sensitivität und Spezifität des Parameters Aa-DO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 142
- Abbildung 39: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)}CO_2$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 143
- Abbildung 40: Sensitivität und Spezifität des Parameters V_E/VCO_2 -slope bei einem Cut-off-Wert von $\geq 37,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 158
- Abbildung 41: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 30,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 159
- Abbildung 42: Sensitivität und Spezifität des Parameters EQCO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 35,5$ zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 160
- Abbildung 43: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{ET}CO_2$ AT (* -1) bei einem Cut-off-Wert von $\leq 31,33$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 161
- Abbildung 44: Sensitivität und Spezifität des Parameters Aa-DO₂ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 36,97$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 162
- Abbildung 45: Sensitivität und Spezifität des Parameters $P_{(a-ET)}CO_2$ bei einem Cut-off-Wert von $\geq 5,18$ mmHg zur Erkennung von Patienten mit „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“, Darstellung als ROC-Kurve. Area under the curve (AUC) mit Standardabweichung (SD) und 95 % Konfidenzintervall. _____ 163

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie nach Rosenkranz et al. [8]; eigene Darstellung. _____	9
Tabelle 2: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, gemäß „6 th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ on Nizza, 2018; modifiziert nach Simonneau et al. [6]; eigene Darstellung.	11
Tabelle 3: Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach der NYHA Klassifikation und der WHO Konferenz 1998; nach Galie et al. [16]; eigene Darstellung. _____	12
Tabelle 4: Kriterien für das Vorliegen einer „atypischen“ pulmonal arteriellen Hypertonie nach Hoepfer et al. [53]; eigene Darstellung. _____	18
Tabelle 5: Hämodynamische Definitionen der postkapillären pulmonalen Hypertonie nach Vachiéry et al. [96]; eigene Darstellung. _____	20
Tabelle 6: Psychische Störungen und Verhaltensstörungen nach ICD-10 [186]; eigene Darstellung.	35
Tabelle 7: Somatoforme Störungen nach ICD-10 [186]; eigene Darstellung. _____	36
Tabelle 8: Verwendete Parameter der Blutgasanalyse; eigene Darstellung. _____	50
Tabelle 10: Verwendete Parameter der Spiroergometrie; eigene Darstellung. _____	52
Tabelle 11: Verwendete Parameter der Bodyplethysmographie; eigene Darstellung. _____	55
Tabelle 12: Verwendete Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung; eigene Darstellung. _____	56
Tabelle 13: Verwendete Cut-off-Werte zur Differenzierung der Patientenkollektive nach Held et al. [160]; eigene Darstellung. _____	58
Tabelle 14: Übersicht über pCO ₂ -Werte der Gruppen. _____	62
Tabelle 15: Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs bei Erstvorstellung. _____	62
Tabelle 16: Daten des 6-Minuten-Gehtest des Gesamtkollektivs jeweils bei Erstuntersuchung. _____	64
Tabelle 17: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe, Blutgasanalyse nach 6-Minuten-Gehtest und Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. _____	64
Tabelle 18: Daten der Bodyplethysmographie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. _____	65
Tabelle 19: Daten der Echokardiographie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. _____	65
Tabelle 20: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. _____	65
Tabelle 21: Daten der Spiroergometrie des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung. _____	66
Tabelle 22: Komorbiditäten nach Teilkollektiven bei Erstvorstellung. _____	68
Tabelle 23: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstvorstellung. _____	71
Tabelle 24: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	72
Tabelle 25: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	73
Tabelle 26: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehtestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	74

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 27: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	75
Tabelle 28: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO ₂ -Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	76
Tabelle 29: Kreuztabelle pO ₂ -Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	77
Tabelle 30: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	78
Tabelle 31: Youden-Indices der Parameter mit signifikantem Unterschied in der Bodyplethysmographie zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	78
Tabelle 32: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	79
Tabelle 33: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	80
Tabelle 34: Daten der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung. _____	82
Tabelle 35: Kreuztabelle V _E /VCO ₂ -slope Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	87
Tabelle 36: Kreuztabelle EQO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	88
Tabelle 37: Kreuztabelle EQCO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	89
Tabelle 38: Kreuztabelle P _{ET} CO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	90
Tabelle 39: Kreuztabelle Aa-DO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	91
Tabelle 40: Kreuztabelle P _(a-ET) CO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	92
Tabelle 46: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) ± Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation PAH/CTEPH“. _____	93
Tabelle 42: Übersicht der Anzahl positiver Cut-off-Parameter der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“. _____	94
Tabelle 43: Darstellung der Anzahl positiver Cut-off-Parameter, Youden-Indices, Sensitivität, Spezifität sowie Fläche unter der Kurve (AUC) ± Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall zur Erkennung von „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“. _____	95

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 44: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) der auf- bzw. abgerundeten Anzahl positiver Cut-Off Parameter sowie Anzahl der Patienten (n) zur Erkennung von „Hyperventilation PAH/CTEPH“.	96
Tabelle 45: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstvorstellung; eigene Darstellung.	99
Tabelle 46: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	100
Tabelle 47: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	101
Tabelle 48: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehtestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	102
Tabelle 49: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	103
Tabelle 50: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO ₂ -Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	104
Tabelle 51: Kreuztabelle pO ₂ -Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	105
Tabelle 52: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	106
Tabelle 53: Youden-Indices der Parameter mit signifikantem Unterschied in der Bodyplethysmographie zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	106
Tabelle 54: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	107
Tabelle 55: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	108
Tabelle 56: Daten der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung; eigene Darstellung.	110
Tabelle 57: Kreuztabelle V _E /VCO ₂ -slope Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	115
Tabelle 58: Kreuztabelle EQO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	116
Tabelle 59: Kreuztabelle EQCO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	117
Tabelle 60: Kreuztabelle P _{ET} CO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	118
Tabelle 61: Kreuztabelle Aa-DO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	119
Tabelle 62: Kreuztabelle P _(a-ET) CO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	120

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 63: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation PAH“.	121
Tabelle 64: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstvorstellung.	123
Tabelle 65: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	124
Tabelle 66: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	125
Tabelle 67: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehtestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	126
Tabelle 68: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	127
Tabelle 69: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO ₂ -Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	128
Tabelle 70: Kreuztabelle pO ₂ -Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	129
Tabelle 71: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	130
Tabelle 72: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	131
Tabelle 73: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	132
Tabelle 74: Daten der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	133
Tabelle 75: Kreuztabelle V _E /VCO ₂ -slope Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	138
Tabelle 76: Kreuztabelle EQO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	139
Tabelle 77: Kreuztabelle EQCO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	140
Tabelle 78: Kreuztabelle P _{ET} CO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	141
Tabelle 79: Kreuztabelle Aa-DO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	142
Tabelle 80: Kreuztabelle P _(a-ET) CO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei CTEPH“ vs. „Nicht pulmonal-vaskuläre Hyperventilation“.	143

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 81: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation CTEPH“.	144
Tabelle 82: Anthropometrische Daten der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstvorstellung.	146
Tabelle 83: Daten des 6-Minuten-Gehtest mit Borg-Score der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	147
Tabelle 84: Daten der Blutgasanalyse in Ruhe der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	148
Tabelle 85: Daten der Blutgasanalyse bei Belastungsende des Gehtestes der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	149
Tabelle 86: Daten der Blutgasanalyse bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	150
Tabelle 87: Darstellung der berechneten Cut-off-Werte, Youden-Indices, Sensitivität und Spezifität für den pO ₂ - und SaO ₂ -Spiegel der BGA zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	151
Tabelle 88: Kreuztabelle SaO ₂ -Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	152
Tabelle 89: Kreuztabelle pO ₂ -Cut-off bei Maximalbelastung in der Spiroergometrie „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	152
Tabelle 90: Daten der Bodyplethysmographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	153
Tabelle 91: Youden-Indices der Parameter mit signifikantem Unterschied in der Bodyplethysmographie zur Differenzierung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	153
Tabelle 92: Daten der Echokardiographie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	154
Tabelle 93: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	155
Tabelle 94: Daten der Spiroergometrie der Teilkollektive „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“ bei Erstuntersuchung.	156
Tabelle 95: Kreuztabelle V _E /VCO ₂ -slope Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	158
Tabelle 96: Kreuztabelle EQO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	159
Tabelle 97: Kreuztabelle EQCO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	160
Tabelle 98: Kreuztabelle P _{ET} CO ₂ AT Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	161
Tabelle 99: Kreuztabelle Aa-DO ₂ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“.	162

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 100: Kreuztabelle $P_{(a-ET)CO_2}$ Cut-off „Hyperventilation bei PAH/CTEPH“ vs. „psychogene Hyperventilation“. _____ 163

Tabelle 101: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie Fläche unter der Kurve (AUC) \pm Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall der spiroergometrischen Cut-off-Parameter zur Erkennung von „Hyperventilation PAH/CTEPH“. _____ 164

IV Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Held für die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt Fr. Dr. Hübner für die Hilfestellungen und Einarbeitung in die SPSS-Datenbank.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der PH-Ambulanz und der internistischen Funktionsabteilung der Missioklinik bedanken, ohne deren Mithilfe die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt zudem den Lektoren Traudl und Herwig Baudach.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Dr. Bär, der kleinen Nina und Thomas bedanken, ohne die mir dieses Studium und die Arbeit nie möglich gewesen wären.

Abschließend möchte ich meinem Partner für die fortwährende Unterstützung, Entbehrung und Rücksichtnahme sowie die vielen motivierenden und aufbauenden Worte danken.