

**Aus dem Klinikum Würzburg Mitte/ Standort Missioklinik**

**Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg**

**Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin**

**Chefarzt: Privatdozent Dr. med. Matthias Held**

**Die prognostische Wertigkeit des RA-LA-Quotienten bei Patienten mit pulmonaler  
Hypertonie**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Katharina Andrea Eschen**

**aus Hagen**

**Würzburg, Juli 2022**

Referent:

Priv. Doz. Dr. Matthias Held

Korreferentin:

Univ.-Prof. Dr. Gülmisal Güder

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Januar 2023

Die Promovendin ist Ärztin.

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Definition/Klassifikation .....	1
1.2 Klinische Symptome .....	8
1.3 Diagnostik.....	9
1.4 Therapie/Therapieziele .....	11
1.5 Prognose/Prognosefaktoren .....	14
1.6 Pathophysiologie .....	17
1.7 Der RA-LA-Quotient.....	18
1.8 Fragestellung .....	21
<b>2. Methoden</b> .....	22
2.1 Ethikvotum .....	22
2.2 Patientenselektion, Studiendesign und Patientenkollektiv .....	22
2.3 Retrospektive Datenerhebung .....	25
2.4 Echokardiographie.....	27
2.5 Ermittlung von Cut-Off-Werten per Median-Split.....	28
2.6 Statistische Auswertung .....	30
<b>3. Ergebnisse</b> .....	31
3.1 Allgemeine Charakteristika des Gesamtkollektivs.....	31
3.2 Allgemeine und spezielle Charakteristika der Teilkollektive.....	35
3.3 Vorhofgrößen und RA-LA-Quotienten der verschiedenen Teilkollektive.....	55
3.4 Vergleich der RA-LA-Quotienten zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im Kollektiv der PH-Patienten.....	56
3.5 Vergleich der RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im gepoolten Kollektiv der PAH, PH III und CTEPH-Patienten (präPH) .	58
3.6 Vergleich der RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in den Teilkollektiven .....	59

3.7 Überleben des Kollektivs aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH V-Patienten) in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten .....	65
3.8 Überleben der Patienten des gepoolten Kollektivs aus PAH-, PH III- und CTEPH-Patienten (präPH) in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten.....	65
3.9 Überleben der Patienten in den Teilkollektiven in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten .....	66
3.10 Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten der Teilkollektive in Abhängigkeit vom RA-LA-Quotienten .....	72
3.11 Zusammenhang zwischen dem RA-LA-Quotienten und Parametern der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamischen und laborchemischen Parametern in den einzelnen Teilkollektiven.....	81
3.12 Vergleich der Daten der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus anderen Registern.....	89
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>93</b>
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	93
4.2 Besonderheiten des Studienkollektivs .....	94
4.3 Besonderheiten der Teilkollektive.....	98
4.4 Beantwortung der Fragestellung: .....	102
4.5 Vergleich der Ergebnisse mit älteren Arbeiten zum Thema RA-LA-Quotient..	108
4.6 Vergleich des RA-LA-Quotienten mit anderen Prognoseparametern aus der Echokardiographie.....	109
4.7 Methodische Stärken und Limitationen.....	113
4.8 Schlussfolgerung/Ausblick.....	116
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>117</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>118</b>

## **Appendix**

**I Abkürzungsverzeichnis**

**II Abbildungsverzeichnis**

**III Tabellenverzeichnis**

**IV Danksagung**

**V Lebenslauf**

## 1. Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine seltene und chronische Krankheit, deren exakte Prävalenz nicht bekannt ist [1, 2]. Ca. 1 % der Weltbevölkerung sind von der Erkrankung betroffen [3]. Sie verringert die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten erheblich [4, 5]. Ungeachtet vieler Veränderungen bezüglich Diagnostik und Therapiemöglichkeiten wird die PH heute oftmals verspätet diagnostiziert [3]. Es ist wichtig, Patienten mit PH rechtzeitig zu diagnostizieren und die Form der PH nach der Nizza-Klassifikation einzuordnen, um mit der entsprechenden Therapie frühzeitig beginnen zu können [3]. Dabei erfolgt die Therapie der PH überwiegend symptomorientiert und richtet sich nach Typ und Schweregrad der Erkrankung [3]. Bei verspäteter Diagnosestellung sind die Lungengefäße bereits häufig irreversibel geschädigt [6]. Speziell bei jüngeren Patienten wird die Diagnose PH zu spät in Betracht gezogen [6].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen echokardiographischen Parameter im Hinblick auf die prognostische Aussagekraft zu evaluieren. Dieser wird als RA–LA-Quotient bezeichnet. Er berechnet sich aus der rechten und linken Vorhoffläche (Atrium). Der Quotient dieser Flächen wird als diagnostischer Parameter und in seiner prognostischen Funktion evaluiert. Diese retrospektive Analyse basiert auf dem Kollektiv von Patienten mit pulmonaler Hypertonie der Missioklinik Würzburg. Die Vorhofflächen werden mittels transthorakaler Echokardiographie in der PH-Ambulanz standardmäßig in der Routine miterfasst.

### 1.1 Definition/Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie wird durch eine auf unterschiedliche Weise zustande kommende Druckerhöhung im kleinen Kreislauf mit folgender Rechtsherzbelastung beschrieben. Die 2015 durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie veröffentlichte Leitlinie definierte eine PH bislang durch einen mittleren pulmonal arteriellen Druck  $\geq 25$  mm Hg in Ruhe [34].

Auf dem 6. Weltsymposiums für pulmonale Hypertonie 2018 in Nizza wurde eine neue Definition der pulmonalen Hypertonie empfohlen, welche die Absenkung der Obergrenze des normalen pulmonal-arteriellen Mitteldrucks von 24 auf 20 mm Hg inkludiert. Zudem wurde die Definition der präkapillären PH um den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) ergänzt [7].

Bis zu dem 6. Weltsymposium wurde eine pulmonale Hypertonie gemäß internationalen Leitlinien seit 1973 als Anstieg des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks auf  $\geq 25$  mm Hg, gemessen im Rechtsherzkatheter, definiert [3].

Bei gesunden Menschen liegt der mPAP in Ruhe bei  $14 \pm 3,3$  mm Hg und kann als unabhängig von Alter und Geschlecht betrachtet werden [10].

Hintergrund für den Änderungsvorschlag der Definition auf dem 6. Weltsymposium in Nizza ist, dass bei Patienten mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck zwischen 20-24 mm Hg eine höhere Mortalität beobachtet werden konnte [8]. Zudem sei initial die Grenze von 25 mm Hg aus arbiträren Gründen gewählt worden, der neue Schwellenwert sei evidenzbasiert. Er ergibt sich durch den voranstehenden genannten Mittelwert plus zwei Standardabweichungen [105]. Das Ziel der angepassten Definition besteht darin, die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie frühzeitiger zu stellen und falls notwendig frühzeitiger mit einer Therapie beginnen zu können [105].

Aktuell ist noch unklar, welche klinischen, insbesondere jedoch welche therapeutischen Konsequenzen sich aus dieser Änderung ergeben. Die Indikation zum Beginnen einer Therapie besteht weiterhin ab einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck von  $\geq 25$  mm Hg im Rechtsherzkatheter. Sämtliche Studien zur medikamentösen Therapie der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie wurden mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck von  $\geq 25$  mm Hg durchgeführt, so dass eine Evidenz der Wirksamkeit lediglich auf Grundlage der bisherigen Definition vorhanden ist [106].

Bei Beginn dieser Arbeit im Jahr 2015 wurde sich an der damals gültigen Definition der pulmonalen Hypertonie gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie orientiert.

Auch nach der aktualisierten Definition aus dem Jahr 2018 wird das Krankheitsbild pulmonale Hypertonie weiterhin in fünf Gruppen kategorisiert (Tabelle 2), welche die

PH in Gruppen aufgrund ähnlicher pathologischer Veränderungen einteilt [8, 11]. Geläufig ist zudem die bereits erwähnte hämodynamische Unterteilung in präkapilläre, isolierte postkapilläre und kombinierte prä- und postkapilläre PH, die in Tabelle 1 abgebildet ist. Tabelle 1 bietet nicht nur eine Übersicht über einen Vorschlag einer aktualisierten Definition nach dem 6. Weltsymposium in Nizza aus dem Jahr 2018, sondern auch über die Definition aus den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2015.

Seit dem 6. Weltsymposium wird eine präkapilläre PH durch einen pulmonal-arteriellen Mitteldruck (mPAP)  $> 20$  mm Hg, einen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR)  $\geq 3$  Wood-Einheiten (WU) bei gleichzeitig normalem pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (PAWP)  $< 15$  mm Hg definiert [8]. Zudem wird weiter in eine isolierte postkapilläre PH (mPAP  $> 20$  mm Hg, PAWP  $> 15$  mm Hg, PVR  $< 3$  WU) und eine kombinierte prä- und postkapilläre PH (mPAP  $> 20$  mm Hg, PAWP  $> 15$  mm Hg, PVR  $\geq 3$  WU) unterschieden [8]. Zuvor galt für sämtliche Formen der pulmonalen Hypertonie, dass ein pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP) von  $\geq 25$  mm Hg im Rechtsherzkatheter (RHK) nachgewiesen werden musste [3, 9].

Tabelle 1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie nach dem Vorschlag des 6. Weltsymposiums 2018 in Nizza [8] und nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2015 [34], eigene Darstellung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ESC: European Society of Cardiology; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PH: pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

Art der PH	Klinische Gruppe	Merkmale nach Nizza 2018 [8]	Merkmale nach Leitlinien der ESC 2015 [34]
Pulmonale Hypertonie	Alle	mPAP > 20 mm Hg	mPAP $\geq$ 25 mm Hg
Präkapilläre PH	PAH PH III CTEPH PH V	mPAP > 20 mm Hg PAWP $\leq$ 15 mm Hg PVR $\geq$ 3 WU	mPAP $\geq$ 25 mm Hg PAWP $\leq$ 15 mm Hg
Isolierte postkapilläre PH	PH II PH V	mPAP > 20 mm Hg PAWP > 15 mm Hg PVR < 3 WU	mPAP $\geq$ 25 mm Hg PAWP > 15 mm Hg PVR $\leq$ 3 WU
Kombinierte prä- und postkapilläre PH	PH II PH V	mPAP > 20 mm Hg PAWP > 15 mm Hg PVR $\geq$ 3 WU	mPAP $\geq$ 25 mm Hg PAWP > 15 mm Hg PVR > 3 WU

Tabelle 2: Klassifikation der PH nach der Nizza-Definition 2018 [3, 8, 11], eigene Darstellung. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

<b>1</b>	<b>PAH</b>
1.1	Idiopathische PAH
1.2	Hereditäre PAH
1.3	PAH durch Medikamente/Toxine verursacht
1.4	PAH verknüpft mit anderen Krankheiten
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	Portale Hypertonie
1.4.4	angeborene Herzfehler
1.4.5	Schistosomiasis
1.5	PAH mit Langzeitansprechen auf Kalzium-Kanal-Blocker
1.6	PAH bei pulmonaler venookklusiver Erkrankung und/oder pulmonalkapillärer Hämangiomatose
<b>2</b>	<b>Pulmonale Hypertonie in Folge von chronischer Linksherzerkrankung</b>
2.1	PH bei Herzinsuffizienz bei erhaltener LVEF
2.2	PH bei Herzinsuffizienz bei reduzierter LVEF
2.3	Valvuläre Erkrankungen
2.4	Angeborene/erworbene Obstruktion des Einfluss-/Ausflusstraktes im linken Herzen und kongenitale Kardiomyopathien
<b>3</b>	<b>Pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b>
3.1	Obstruktive Lungenerkrankung
3.2	Restriktive Lungenerkrankung
3.3	Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktiven Mustern
3.4	Hypoxie ohne Lungenerkrankung
3.5	Entwicklungsbedingte Lungenerkrankung
<b>4</b>	<b>PH bei Lungenarterienobstruktion</b>
4.1	CTEPH
4.2	Andere pulmonal arterielle Obstruktion
<b>5</b>	<b>Pulmonale Hypertonie mit multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1	Hämatologische Erkrankungen
5.2	Systemische und metabolische Erkrankungen
5.3	Andere
5.4	Komplexe kongenitale Herzerkrankungen

### 1.1.1 Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

Bei der PAH muss definitionsgemäß neben einem mPAP  $> 20$  mm Hg ein pulmonal-arterieller Verschlussdruck  $\leq 15$  mm Hg und ein pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)  $\geq 3$  WU vorliegen [8, 13]. Der Druckanstieg im rechten Ventrikel führt zunächst zu einer Rechtsherzinsuffizienz, später zu Rechtsherzversagen und schließlich zum Tod [6].

Die Gruppe der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie lässt sich in verschiedene Untergruppen gliedern (Tabelle 2) [8, 11, 14]. Die erste Untergruppe bildet die idiopathische Hypertonie (iPAH). Sie wird idiopathisch genannt, da ungeachtet umfassender Untersuchungen keine andere Erkrankung als verursachend für die pulmonale Druckerhöhung gefunden werden kann. Neben hereditären Formen der PAH und unterschiedlichen Genmutationen kann eine PAH ebenfalls durch Medikamente oder Toxine verursacht werden [8, 11]. Ein historisches Beispiel hierfür ist die Entstehung von PAH nach der Einnahme des Appetitzüglers Aminorex [15].

Eine PAH kann des Weiteren mit anderen Krankheiten, beispielsweise Bindegewebserkrankungen, einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), angeborenen Herzfehlern, einer portalen Hypertension oder einer Schistosomiasis assoziiert sein [2, 8, 16].

### 1.1.2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

Die zweite Gruppe der Nizza-Klassifikation umfasst Patienten mit einer PH in Folge einer chronischen Linksherzerkrankung [2, 8]. Die Gruppe wird in Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF und in Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF, sowie in Patienten mit Klappenerkrankungen unterteilt [8]. Erkrankungen des linken Herzens sind wahrscheinlich der häufigste Grund für eine PH in der westlichen Welt [17].

### 1.1.3 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

In Gruppe drei der aktuellen Klassifikation werden Patienten mit PH in Folge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie zusammengefasst [8, 17, 18].

Untergruppe 3.1 beinhaltet Patienten mit PH in Folge von COPD. In 3.2 sind Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen und PH zu finden. Es folgen in der Untergruppe 3.3 Patienten mit Lungenerkrankungen, die sowohl Zeichen einer restriktiven als auch obstruktiven Lungenerkrankung aufweisen, beispielsweise die Form des kombinierten Emphysem und Fibrose-komplexes (CPFE) [17, 19].

Daran ist die Untergruppe von Patienten mit bestehender Hypoxie ohne vorhandene Lungenerkrankung angegliedert. Patienten mit einer entwicklungsbedingten Lungenerkrankungen bilden die letzte Untergruppe [8, 17].

#### 1.1.4 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die CTEPH entsteht oft als Langzeit-Komplikation aus einer Lungenembolie [21]. 3,8 % der Patienten mit akuten, symptomatischen Lungenembolien entwickeln innerhalb von zwei Jahren eine CTEPH [22]. 25-40 % der Patienten mit einer CTEPH zeigten in ihrer Anamnese keine akute symptomatische Thrombembolie [21, 23]. Die Anzahl der Erkrankungen nimmt mit steigendem Alter zu, zusätzlich ist mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen [21].

Die Pathophysiologie der CTEPH ist bis heute teilweise ungeklärt [24]. Der entstandene Thrombus wird fibrotisch umgebaut [25]. Charakteristisch ist das Remodeling von kleinen pulmonalen Arterien, welches sekundär in Folge der durch die Obstruktion entstandene Druckerhöhung und Shear Stress (mechanische Spannung) zustande kommt [24, 26]. Dieses führt zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands und aggraviert die Rechtsherzinsuffizienz [24]. Die CTEPH geht unbehandelt mit einer schlechten Prognose einher [24].

Bei der CTEPH besteht in vielen Fällen eine therapeutische Option, speziell eine Operation, mit der eine Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik erzielt werden kann [27]. Eine pulmonale Endarteriektomie (pulmonary endarterectomy, PEA) kann zu einer Heilung der Patienten führen [27]. Diese kann nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden. Nicht operable Patienten werden häufig medikamentös mit Riociguat behandelt. Alternativ wird zurzeit die pulmonale Ballon-Angioplastie evaluiert, dieses stellt aber noch ein experimentelles Verfahren dar [27].

### 1.1.5 Pulmonale Hypertonie mit multifaktorieller Genese

In der fünften Gruppe der PH Klassifikation werden verschiedene Erkrankungen zusammengefasst (Tabelle 2). Gruppe fünf ist in sich erneut in Untergruppen gegliedert, abhängig von der jeweiligen Erkrankungsart [11, 18]. In 5.1 werden Erkrankungen aus dem hämatologischen Umfeld zusammengefasst. Es kann durch verschiedene Prozesse zu einer direkten Okklusion der Pulmonalarterien kommen. Auch durch eine Splenektomie kann eine PH ausgelöst werden [28]. In der Untergruppe 5.2 werden Krankheiten wie Sarkoidose und pulmonale Langerhanszell-Histiozytose zusammengefasst [17]. In der Untergruppe 5.3 sind Patienten anderer, nicht speziell genannter Erkrankungen aufgeführt. In der letzten Untergruppe sind Patienten mit einer PH auf Grund von komplexen angeborenen Herzfehlern eingeordnet [8].

## 1.2 Klinische Symptome

Ein spezifisches Symptom für das Krankheitsbild PH gibt es nicht. Die häufigsten Symptome der PH sind Belastungsdyspnoe, Ödeme, Schwindel, Fatigue, Lippenzyanose und Brustschmerz [30]. Oft wird von Patienten unbewusst Anstrengung vermieden. Auf Grund der unspezifischen Symptome erfolgt die Diagnosestellung oft verzögert [31, 32].

## 1.3 Diagnostik

### 1.3.1 Differentialdiagnose/Diagnosealgorithmus

Um die Diagnose PH präzise stellen zu können, sind bei klinischem Verdacht weitere Untersuchungen unabdingbar. Die wesentlichen Symptome der PH sind, wie voranstehend bereits erwähnt, unspezifisch und daher gilt es, mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen.

Da eine PH durch einen mPAP  $> 20$  mm Hg definiert ist, ist anzunehmen, dass eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Diagnosestellung zwingend notwendig sei [8, 13]. Zunächst wird mittels nicht invasiver Verfahren versucht, den Verdacht zu erhärten oder zu entkräften.

Bei Patienten, die eine zur PH passenden Vorgeschichte, Symptome und Befunde aufweisen, ist die erste diagnostische Stufe die Durchführung einer echokardiographischen Untersuchung [33]. Ergänzend sollten ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane, eine Bodyplethysmographie, eine Blutgasanalyse (BGA) und eine hochauflösende Computertomographie (CT) in Erwägung gezogen werden. Bei Erhärtung des Verdachts auf eine PH muss eine Perfusions-Ventilationsszintigraphie zum Ausschluss einer CTEPH erfolgen [13]. In dem EKG können beispielsweise Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie sichtbar sein, auf dem konventionellen Röntgenbild eine Herzvergrößerung oder Verplumpung des Hilus in Folge einer Gefäßdilatation [30].

Die echokardiographische Untersuchung ist zudem ein wichtiger Bestandteil des differentialdiagnostischen Prozesses. Verschiedene Parameter können auf eine PH hindeuten. Zu diesen zählen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz-Refluxgeschwindigkeit von mehr als 2,8 m/s [34], eine rechtsatriale endsystolische Fläche von  $> 18$  cm<sup>2</sup> und eine Tricuspid annular plain systolic excursion (TAPSE) von  $< 17$  mm [35]. Zudem sind häufig eine Darstellung des vergrößerten rechten Ventrikels, eine abnormale Kontraktion des Septums und eine meist relative Verkleinerung des linken Ventrikels darstellbar [30]. Die echokardiographische Untersuchung ist im Gegensatz zur Rechtsherzkatheteruntersuchung keine invasive Untersuchung und sie ist mit geringerem Aufwand durchführbar. Indes ist die Echokardiographie im Vergleich zur Rechtsherzkatheteruntersuchung ungenauer und es ist nicht möglich ein

individuelles hämodynamisches Profil des rechten Herzens zu erstellen [36]. Eine Bestimmung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks ist ebenfalls nicht möglich. Zudem kann weder eine Messung des Herzzeitvolumens noch des Herzindex durchgeführt werden, so dass sich der pulmonale Gefäßwiderstand in der Echokardiographie nicht berechnen lässt.

### 1.3.2 Sicherung der Diagnose

Für die Diagnosesicherung ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) notwendig. Seit 2018 gilt, dass eine PH als ein hämodynamischer Status mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck  $> 20$  mm Hg in Ruhe definiert ist [3, 8]. Weitere Messgrößen wie der pulmonal arterielle Verschlussdruck und der pulmonale Gefäßwiderstand sind für die Definition, ob es sich um eine prä- oder postkapilläre PH handelt, notwendig (Tabelle 1). Ein hoher pulmonal arterieller Verschlussdruck spricht für eine pulmonale Hypertonie in Folge einer Linksherzdysfunktion [13].

## 1.4 Therapie/Therapieziele

### 1.4.1 Therapie

Bei den therapeutischen Möglichkeiten unterscheidet man generell zwischen allgemeinen Maßnahmen, gezielter Therapie mittels PAH-Medikation, chirurgischen Therapieoptionen bei der CTEPH und der Behandlung von speziellen Krankheiten wie HIV, Schistosomiasis und Bindegewebserkrankungen [37].

Zu den allgemeinen Maßnahmen zählen bei optimal medikamentös vorbehandelten Patienten sportliches und respiratorisches Training [38]. Die körperliche Leistungsfähigkeit sowie die Lebensqualität werden dadurch im besonderen Maße gesteigert [3, 38]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Gehstrecke bereits nach 15 Wochen körperlichen Training und Atemtraining im 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) signifikant verbessert [38].

Wichtig sind außerdem eine Reduktion der Salzzufuhr, die Verhütung einer Schwangerschaft und die Prävention von möglichen Infektionen durch Impfungen (Influenza, Pneumokokken) [39]. Schwangerschaften bei PAH-Patientinnen waren in der Vergangenheit mit erhöhten Mortalitätsraten von 30-50 % verknüpft [39].

Eine medikamentöse Therapie ist aktuell fast ausschließlich Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie vorbehalten [39]. Medikamentengruppen der ersten Wahl sind Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren), Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), Prostanoiden und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase [3, 39].

In der Regel wird eine Kombinationstherapie eingesetzt, um einen besseren therapeutischen Effekt zu erzielen [30, 39].

Bei einer PH II oder PH III steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Für diese Gruppen sind keine der für die PAH anwendbaren Medikamente zugelassen. Daher ist eine Behandlung aktuell nur außerhalb der Zulassung nach individueller Expertenempfehlung bei angenommener zusätzlicher vaskulärer Komponente der pulmonalen Hypertonie oder in besonderen Situationen wie beispielsweise einem Bridging vor einer Lungentransplantation möglich [30, 40]. Als letzte Möglichkeit steht

den Patienten der New York Heart Association (NYHA) Klasse III und IV in ganz begrenztem Maße die Lungentransplantation zur Verfügung [30].

Bei einer CTEPH steht momentan neben der spezifischen Operation Riociguat als medikamentöse Therapie zur Verfügung [41]. Riociguat, ein Guanylatcyclasestimulator, hat sich bei Patienten mit einer inoperablen und postoperativ residueller CTEPH als effektiv erwiesen [42]. Unter der Therapie konnte die Funktionsklasse nach der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) verbessert und die körperliche Belastbarkeit gesteigert werden [42].

#### 1.4.2 Therapieziele

Aktuelle Therapieziele sind: WHO-Funktionsklasse I oder II, normale oder annähernd normale Funktion des rechten Ventrikels, normale hämodynamische Parameter wie ein Herzindex/ Cardiac Index (CI)  $> 2,5-3,0$  l/min/m<sup>2</sup>, eine Gehstrecke im 6-MWT  $> 380-440$  m, eine maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie über 15 ml/min/kg, ein ventilatorisches Äquivalent für Kohlendioxid (EQ CO<sub>2</sub>) unter 45 l/min/l/min und ein normwertiges Brain natriuretic Peptid (BNP) Level [37].

Bei den Therapiezielen sind individuelle Unterschiede zu berücksichtigen. Beispielsweise sind Laborparameter wie das N-terminales Propeptid BNP (NT-proBNP) nicht nur vom Alter, sondern auch vom Geschlecht abhängig [37].

Patienten mit erreichten Therapiezielen haben, gleich durch welche Therapie, eine bessere Prognose [37].

#### 1.4.3 Risikostratifizierung

Heutzutage wird für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie bei Erstvorstellung und im Verlauf der Therapie eine Risikostratifizierung vorgenommen. Patienten werden anhand der erwarteten 1-Jahres-Sterblichkeit in eine der drei Risikoklassen „Niedriges Risiko“, „Mittleres Risiko“ oder „Hohes Risiko“ eingeteilt [101]. Die Einteilung in die entsprechende Risikoklasse erfolgt anhand verschiedener Parameter (u.a. WHO-Klasse, Werte des 6-Minuten-Gehtests, Größe des rechten Vorhofs, Biomarker,

hämodynamischer Parameter). Im Rahmen einer Verlaufsvorstellung wird die Entwicklung des Therapieerfolgs mit Hilfe der Risikoklasse überprüft. Große Registerstudien, u.a. aus Schweden, Frankreich und eine Auswertung des COMPERA-Registers konnten die Relevanz der Evidenz für die Risikostratifizierung bestätigen. Das Erreichen einer Risikoklasse mit geringerem Risiko ist mit einem Prognosevorteil verknüpft [101, 102, 103].

## 1.5 Prognose/Prognosefaktoren

Jetzige Prognoseparameter umfassen unter anderem die WHO-Klasse, die 6-Minuten-Gehstrecke [m], die maximale Sauerstoffaufnahme [% v. Soll], die rechtsatriale Fläche in der Echokardiographie [cm<sup>2</sup>] und den NT-proBNP-Spiegel [pg/ml] [40, 43, 44].

Wichtig im Hinblick auf die Prognoseparameter ist das Erreichen eines so genannten Zielbereichs unter Therapie. Zielbereiche liegen über oder unter einem Grenzwert, der mit einer besseren Prognose assoziiert ist. Es konnten Zielbereiche für die Gehstrecke und den NT-proBNP-Spiegel definiert werden [45]. Patienten, die unter Therapie die Gehstrecke um mehr als 43 m verbessern konnten, hatten eine bessere Prognose [45].

### 1.5.1 WHO-Klasse

Patienten können anhand ihrer Beschwerden in WHO-Funktionsklassen eingeteilt werden. Die jeweilige Klasse beschreibt den Schweregrad der Erkrankung durch die Limitierung der körperlichen Aktivität [34]. Patienten der WHO-Funktionsklasse I haben keine Einschränkungen in ihrer körperlichen Belastbarkeit [34]. Patienten der Klasse IV hingegen können sich kaum körperlich belasten [34], teilweise haben sie Beschwerden in Ruhe [43].

Es sind bereits viele klinische Studien zur Korrelation zwischen der Prognose der Patienten und der WHO-Klasse durchgeführt worden.

McLaughlin et al. zeigten 2002, dass das Überleben eng mit der WHO-Klasse korreliert [46]. Patienten mit WHO-Klasse I oder II haben eine längere Überlebenszeit als Patienten mit WHO-Klasse III oder IV und keiner der Patienten mit WHO-Klasse IV überlebte einen Zeitraum von drei Jahren [46].

Auch Sitbon et al. belegten 2002, dass Patienten mit WHO-Klasse III eine bessere Prognose aufweisen als Patienten mit WHO-Klasse IV [40]. Patienten, die trotz einer Therapie weiterhin auf Grund der starken Einschränkungen der körperlichen Aktivität der WHO-Funktionsklasse IV zugeordnet worden sind, hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [40].

### 1.5.2 6-Minuten-Gehtest (6-MWT)

Der 6-MWT ist eine typische Belastungsuntersuchung. Die Patienten werden hierbei aufgefordert, ohne Hilfe in 6 Minuten eine möglichst weite Strecke zu gehen [47]. Rennen ist dabei nicht erlaubt und die Ansprache an den Patienten ist standardisiert [47]. Der Patient muss diese Strecke alleine, ohne Begleitung, zurücklegen [47].

In der Erstuntersuchung eine Gehstrecke von unter 250 m zu erreichen resultiert in einem kürzeren Überleben [40]. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Gehstrecke kleiner als 322 m eine signifikant schlechtere Überlebensrate aufweisen [44].

Eine Strecke von mindestens 380 m wurde von McLaughlin et al. im Jahr 2013 als Behandlungsziel angegeben [37].

Der 6-MWT kann auch kritisch bewertet werden. Zum einen hängt die Gehstrecke von der Tagesform ab, zum anderen kann diese Art der Anforderungen speziell trainiert werden [37]. Komorbiditäten können das Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests verfälschen [37]. Ältere Patienten leiden beispielsweise oft an Arthrose, was zu einer verminderten Gehstrecke führen kann [37].

### 1.5.3 Spiroergometrie

Ein weiterer Belastungstest ist die Spiroergometrie. Hier werden unter Belastung der pulmonale Gasaustausch und die Ventilation analysiert. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die maximale Sauerstoffaufnahme, den  $VO_2$ -Peak, gelegt. Wensel et al. beschrieben 2002 eine verringerte maximale Sauerstoffaufnahme als einen der stärksten Prädiktoren für ein verringertes Überleben [48].

### 1.5.4 Echokardiographie

In der transthorakalen Echokardiographie werden verschiedene Parameter gemessen und als Prädiktoren für die Dauer des Überlebens herangezogen. In der Arbeit von Raymond et al. aus dem Jahr 2002 wurden ein Perikarderguss und ein vergrößerter rechter Vorhof als negative Prädiktoren dargestellt [49]. In der genannten Arbeit wird dargelegt, dass Patienten mit einer Größe des rechten Atriums (RA) über dem Durchschnitt eine geringere Lebenserwartung haben [49]. Eine Rechtsherzinsuffizienz

und ein damit einhergehender vergrößerter rechter Vorhof führen frühzeitiger zum Tod oder zur Transplantation [49].

Auch Forfia et al. beschreiben im Jahr 2006 den Nutzen der Echokardiographie in Bezug auf das prognostizierte Überleben [50]. In der Arbeit wird ausgeführt, dass eine TAPSE von unter 17 mm mit einer schlechteren systolischen Funktion des rechten Ventrikels einhergeht, einem erhöhten Remodeling und einem schlechteren Verhältnis von rechtem und linkem Ventrikel [50]. Bei Abnahme der TAPSE um einen Millimeter steigt das Risiko zu versterben um 17 % [50].

#### 1.5.5 Biomarker

Es gibt verschiedene Biomarker, die in Zusammenhang mit der Prognose von PH-Patienten gebracht werden. Einer davon ist BNP.

BNP wird von den Herzmuskelzellen der Ventrikel freigesetzt, wirkt vasodilatatorisch und diuretisch und wird bei myokardialer Überlastung vermehrt frei [51]. NT-proBNP ist molekularbiologisch inaktiv, aber stabiler und wird demzufolge bevorzugt bestimmt [52].

BNP und NT-proBNP sind keine spezifischen Substanzen, die Spiegel sind bei jeder Art der Herzinsuffizienz erhöht [51]. Es fehlen bislang verlässliche Cut-off-Werte mit prognostischer Relevanz, um eine Prognose aus einem NT-proBNP-Spiegel ableiten zu können [53], in den Therapiezielen ist der NT-proBNP-Spiegel dennoch vorhanden [53]. Dem liegt die prognostische Bedeutung von NT-proBNP für das Überleben zugrunde [53].

Es besteht ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen dem BNP-Spiegel, der Gehstrecke im 6-MWT und der WHO-Funktionsklasse [54]. BNP dient zur funktionellen Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie und ein hoher Spiegel korreliert mit einer geringeren Gehstrecke [54].

Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter BNP-Spiegel in der Nachbeobachtungszeit mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht [51].

## 1.6 Pathophysiologie

Die PH ist multifaktoriell bedingt und uneinheitlich [55]. Bestimmte Faktoren wie Schistosomiasis, Inflammation, hypoxische pulmonale Kontraktion der Gefäße, Obliteration durch eine Lungenembolie und genetische Disposition wurden bereits angesprochen. Diese Faktoren führen zu einem Circulus vitiosus aus Gefäßumbau (Remodeling) der kleinen Pulmonalarterien, Hypertrophie, Hyperplasie, Proliferation, Inflammation, Mikrothrombembolien und Vasokonstriktion [56]. Der erhöhte Gefäßwiderstand resultiert aus dem Umbau der Pulmonalgefäße und deren Konstriktion [30]. Ein wichtiger Faktor ist das Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktiven und vasodilatativen Substanzen [57]. Auch im rechten Herzen kommt es auf Grund der PAH zu Veränderungen in Form von Remodeling [58]. Es kommt zu einer Vergrößerung des rechten Atriums und des rechten Ventrikels und zu einer meist relativen Verkleinerung des linken Ventrikels [30].

Bei PAH-Patienten sind initial die kleinen Pulmonalarterien betroffen [58]. Der Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes zeichnet diese Unterform aus. Der rechte Ventrikel versucht sich mit Remodeling im Sinne einer Hypertrophie des Myokards und Verstärkung der Kontraktilität an die zunehmende Nachlast anzupassen [58]. Die zunehmende Insuffizienz des Kompensationsmechanismus führt zur Dysfunktion des rechten Ventrikels und zur Rechtsherzinsuffizienz [58]. In der echokardiographischen Untersuchung von PAH-Patienten richtet sich das Augenmerk auf die Vergrößerung des rechten Ventrikels, auf die Erhöhung des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks (Systolic pulmonary artery pressure, sPAP) beim Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine Verringerung der TAPSE (als Korrelation zur Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels) [50, 59].

Bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie in Folge einer Linksherzerkrankung kommt es zu einem Anstieg der linksventrikulären Füllungsdrücke und darauf folgend des linksatrialen und pulmonal-venösen Druckniveaus [60]. Daraus resultieren ein Remodeling der pulmonalen Gefäße und eine chronische Rechtsherzbelastung [60]. Die

Patienten präsentieren sich mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels, einem vergrößerten linken Atrium und einer verminderten Ejektionsfraktion (EF) [60].

Bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie in Folge einer Lungenerkrankung verlieren die Gefäße die Fähigkeit der Konstriktion und der Dilatation [61]. Es kommt zu einem vaskulären Remodeling und einer Verdickung der Gefäßwand, dies führt zu einem erhöhten Widerstand [61]. Der erhöhte pulmonale Widerstand kann in einer Rechtsherzinsuffizienz münden, die sich in Remodeling, Hypertrophie oder Dilatation des rechten Ventrikels widerspiegelt [62].

Die CTEPH entwickelt sich meist in Folge einer Lungenembolie [63]. Der Embolus wird unzureichend abgebaut, bindegewebig umgebaut, im Verlauf kann eine mechanische Obstruktion der Pulmonalarterien folgen [63]. Das führt zu einem erhöhten Widerstand in den Gefäßen der Lunge. Als Folge können eine Rechtsherzhypertrophie und eine Rechtsherzinsuffizienz auftreten [63].

### 1.7 Der RA-LA-Quotient

Der RA-LA-Quotient beschreibt den Quotienten aus der Fläche des rechten und linken Vorhofs [64]. Die Größen des rechten und linken Vorhofs werden planimetrisch im 4-Kammerblick in der Echokardiographie bestimmt.

Die Entwicklung der rechten Vorhofgröße ist einer der Schlüsselfaktoren, der das Outcome von PH-Patienten bestimmt [1]. Die Größe des linken Vorhofs wurde bisher nur selten betrachtet. Durch die Bestimmung eines Quotienten aus rechtem und linkem Vorhof (RA-LA-Quotient) werden beide Größen erfasst und in Beziehung zueinander gesetzt. Dadurch wird die Veränderung beider Vorhöfe durch die pulmonale Hypertonie an sich, aber auch durch mögliche Begleiterkrankungen erfasst.

Tonelli et al. untersuchten die prognostische Wertigkeit von Parametern aus der Echokardiographie und deren Veränderung bei PAH-Patienten unter einer einjährigen

Therapie mit parenteralen Prostacyclinen [65]. In der Studie wurden ebenfalls die Größen des rechten und linken Vorhofs untersucht [65]. Unter Therapie kam es zu einer Verkleinerung des rechten Vorhofs und zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs [65]. Gleichwohl konnte zwischen dieser Veränderung und der Mortalität kein Zusammenhang hergestellt werden, ein RA-LA-Quotient wurde nicht gebildet [65]. Lediglich für den mittleren Durchmesser des rechten Ventrikels konnte ein Zusammenhang bzgl. der Mortalität präsentiert werden [65].

Bustamante-Labarta et al. beschreiben in einer Arbeit aus dem Jahr 2002 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des rechten Vorhofs und dem Überleben ohne Transplantation bei Patienten mit PAH [66]. Es wurden 25 Patienten eingeschlossen [66]. Patienten mit einer Fläche des rechten Vorhofs  $> 27 \text{ cm}^2$  weisen eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit einer Fläche  $< 27 \text{ cm}^2$  [66]. Zusammenfassend lässt sich über diese Studie sagen, dass sie die Größe des rechten Vorhofs als prognostischen Faktor für Lungentransplantation oder Tod sieht [66]. Eine Verbindung zwischen der Größe des rechten und linken Vorhofs wurde nicht hergestellt.

Aviram et al. beschäftigen sich mit dem RA-LA-Quotienten bei PH-Patienten, gemessen in der thorakalen Computertomographie [67]. Ziel war es, an Hand der gemessenen Volumina von linkem Vorhof, linkem Ventrikel und rechtem Vorhof zwischen den einzelnen PH-Gruppen zu differenzieren, im Besonderen zwischen PH II und den anderen Unterklassen [67]. In dieser Arbeit werden die Volumina nicht mit der Prognose in Verbindung gebracht.

Chow et al. erforschen den RA-LA-Quotienten in der transthorakalen Echokardiographie in Bezug auf die Prognose bei Patienten mit Lungenarterienembolie [68]. Patienten mit Lungenembolie und einem RA-LA-Quotienten  $> 1$  haben eine schlechtere Prognose [68].

Der Einfluss eines Quotienten aus rechtem und linkem Vorhof, gemessen in der thorakalen Echokardiographie auf das Überleben bei PH-Patienten und die prognostische Wertigkeit wurden bis heute noch nicht untersucht.

In der vorliegenden Arbeit, beruhend auf Daten des PH-Kollektivs der Missioklinik Würzburg, soll analysiert werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem RA-LA-Quotienten und der Prognose von PH-Patienten zeigt.

Diese Arbeit baut auf der Arbeit von Maximilian Römmelt aus dem Jahr 2019 auf, der sich ebenfalls auf Daten des PH-Kollektivs der Missioklinik Würzburg bezieht [104]. M. Römmelt überprüft in seiner Arbeit, ob sich eine Differenzierung der Untergruppen der Patienten mit pulmonaler Hypertonie durch einen RA-LA-Quotienten ableiten lässt. Es lässt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des RA-LA-Quotienten zwischen dem gepoolten Kollektiv aus PAH und CTEPH-Patienten und Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Linksherzerkrankungen nachweisen. Für weitere Teilkollektive war dies nicht möglich. Ursächlich werden hierfür die zu geringen Fallzahlen in den Untergruppen angeführt. In der Arbeit von M. Römmelt sind in dem Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Linksherzerkrankungen lediglich 14 Patienten inkludiert [104].

Zusätzlich wird eine Korrelation des RA-LA-Quotienten mit Werten der pulmonalen Hämodynamik von M. Römmelt untersucht. Es kann gezeigt werden, dass PH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1$  sowohl einen signifikanten höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck als auch einen signifikant höheren pulmonalen Gefäßwiderstand aufweisen als PH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $< 1$ . Je größer sich der rechte Vorhof im Vergleich zum linken Vorhof darstellt, desto stärker ist die hämodynamische Beeinträchtigung der PH-Patienten [104]. Inwiefern der RA-LA-Quotient Aussagekraft über die Prognose der PH-Patienten hat, wird in der Arbeit von M. Römmelt nicht untersucht.

## 1.8 Fragestellung

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen dem Quotienten aus rechts- und linksatrialer Fläche (RA-LA-Quotient) und der damit einhergehenden Prognose bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersucht werden. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Größe des RA-LA-Quotienten bei verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung?
2. Unterscheiden sich die RA-LA-Quotienten pro Teilkollektiv voneinander? Lässt sich von einem speziellen RA-LA-Quotienten auf ein Teilkollektiv schließen? Diese Frage schließt direkt an die Arbeit von M. Römmelt aus dem Jahr 2019 an. M. Römmelt gelingt der Nachweis, dass sich der RA-LA-Quotient zwischen dem gepoolten Kollektiv aus PAH- und CTEPH-Patienten von dem der Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Linksherzerkrankungen signifikant unterscheidet.
3. Haben Patienten mit einem niedrigeren/höheren RA-LA-Quotienten eine bessere/schlechtere Überlebenschance in Monaten?
4. Ist der RA-LA-Quotient ein hilfreicher Parameter, um die funktionelle Kapazität zu beurteilen? Auch diese Frage baut auf der Arbeit von M. Römmelt auf, der die Korrelation des RA-LA-Quotienten und pulmonaler Hämodynamik (pulmonal-arterieller Mitteldruck, pulmonaler Gefäßwiderstand und pulmonal-arterieller Verschlussdruck) untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1$  einen signifikant höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck und einen signifikant höheren pulmonalen Gefäßwiderstand aufweisen, als jene mit einem RA-LA-Quotienten unter 1. Je größer der RA-LA-Quotient, desto stärker zeigt sich eine hämodynamische Beeinträchtigung der Patienten [104]. Ob der RA-LA-Quotient ebenfalls mit der funktionellen Kapazität, ähnlich wie mit der pulmonalen Hämodynamik korreliert, und sich dadurch weitere prognostische Aussagen ableiten lassen, soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

## 2. Methoden

### 2.1 Ethikvotum

Für die Analyse diagnostischer Parameter, speziell der Vorhofgrößen, liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg vor. Das dazugehörige Aktenzeichen lautet A/12.

### 2.2 Patientenselektion, Studiendesign und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie basiert auf der Analyse des Kollektivs von Patienten, die sich mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie in der Lungenhochdruck-Ambulanz der Missioklinik Würzburg in den Jahren 2006 bis 2015 erstmals vorgestellt haben.

Definitionskriterium für einen Lungenhochdruck war das damals gültige Definitionskriterium der pulmonalen Hypertonie mit einem mPAP  $\geq 25$  mm Hg. Die Patienten, bei denen der pulmonal-arterielle Mitteldruck in der Rechtsherzkathederuntersuchung  $< 22$  mm Hg betrug wurden der Gruppe „Keine PH“ zugeordnet. Auch Patienten, bei denen aufgrund der nicht-invasiven Voruntersuchung, insbesondere der Echokardiographie kein Anhalt für eine pulmonale Hypertonie bestand und damit keine Rechtsherzkathederuntersuchung durchgeführt wurde, wurden der Gruppe „Keine PH“ zugeordnet.

Patienten mit einem in der Rechtsherzkathederuntersuchung gemessenen pulmonal-arteriellen Mitteldruck von 22-24 mm Hg werden in der Gruppe „Borderline-PH“ zusammengefasst.

Als Ausnahme wurden die Patienten betrachtet, die vorbehandelt waren und aufgrund dessen keinen erhöhten mPAP mehr zeigten. In diesen Fällen wurde in vorherigen Befunden ein erhöhter mPAP dokumentiert und die Diagnose PH außerhalb der Missioklinik Würzburg gestellt.

2018 wurde auf der 6. Weltkonferenz für pulmonale Hypertonie in Nizza eine neue Definition der pulmonalen Hypertonie vorgeschlagen. Seither wird eine pulmonale Hypertonie ab einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck von > 20 mm Hg definiert. Gleichwohl wurde auf Grund der bereits zuvor begonnenen Analyse und der auch nach wie vor bestehenden Unklarheit über die therapeutische Bedeutung einer PH mit mPAP von 21-24 mm Hg am Einschlusskriterium gemäß der Definition einer PH ab einem mPAP von  $\geq 25$  mm Hg festgehalten.

Als Ausschlusskriterien wurden das Fehlen der echokardiographischen Untersuchung und Minderjährigkeit definiert. Das Kollektiv enthielt am 15. September 2015 707 Patienten. Bei 109 Patienten wurde aus verschiedenen Gründen die Echographie nicht vollständig durchgeführt oder die Parameter nur teilweise dokumentiert, so dass diese Patienten im Hinblick auf die Fragestellung nicht analysiert werden konnten. Auf Grund dessen wurde das Kollektiv auf 598 Patienten beschränkt [Gesamtkollektiv = 598]. Die Patienten-Selektion illustriert Abbildung 1.

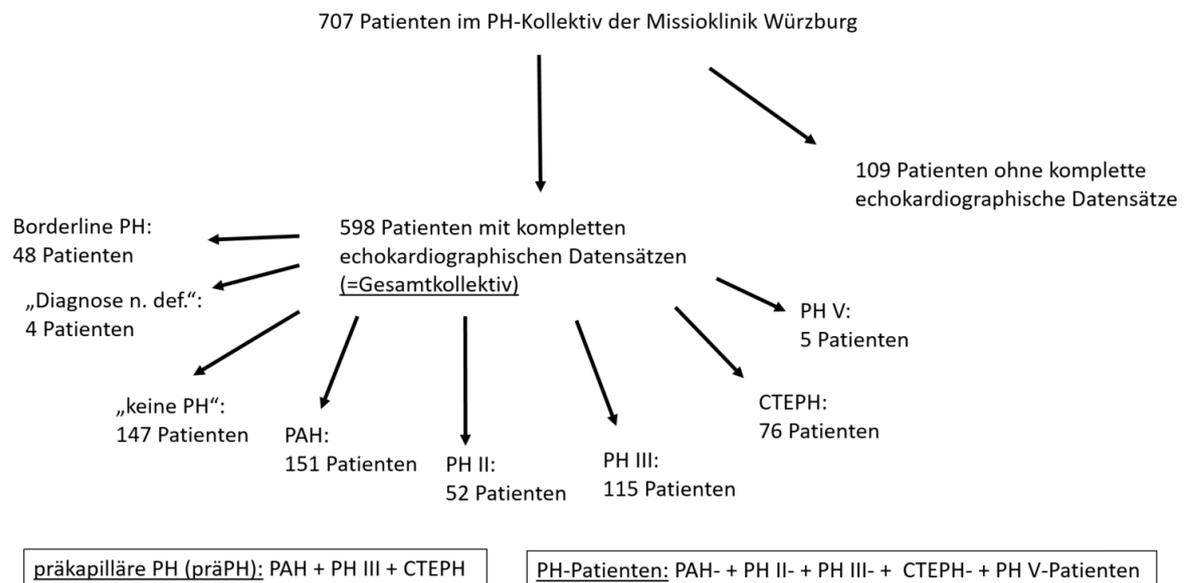


Abbildung 1: Patienten-Selektion und Generierung des zu analysierenden Patientenkollektivs aus Patienten der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; n. def.: nicht definiert; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Die Diagnosestellung erfolgte nach Durchuntersuchung im Rahmen der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz. Teilweise wurde die Diagnose im Verlauf revidiert, teilweise musste die Rechtsherzkatheteruntersuchung im Verlauf wiederholt werden. Zum Endpunkt der Datenerfassung am 15. September 2015 war bei einigen Patienten die Diagnose noch nicht abschließend gestellt. Aus diesem Grund befinden sich Patienten im Teilkollektiv „Diagnose n. def.“.

Das Gesamtkollektiv von Patienten mit Lungenhochdruck untergliedert sich gemäß der Nizza-Klassifikation in unterschiedliche Teilkollektive, die der jeweiligen PH-Hauptgruppe I-V der Nizza-Klassifikation entsprechen.

Insgesamt ergeben sich die Teilkollektive „Keine PH“, „PAH“, „PH II“, „PH III“, „CTEPH“, „PH V“, Borderline PH und „Diagnose n. def.“.

Die präkapillären Formen der PH, Patienten mit PAH, PH III und CTEPH, wurden teilweise im Rahmen der Datenauswertung gebündelt und als Kollektiv „präkapilläre PH (präPH)“ bezeichnet.

Das Teilkollektiv PH V wurde auf Grund der geringen Fallzahl und der unspezifischen Zusammensetzung ausgeklammert.

Nicht ausgewertet wurde das Teilkollektiv Borderline PH auf Grund der unpräzisen Einschlusskriterien.

### 2.3 Retrospektive Datenerhebung

Die erste Rechtsherzkatheteruntersuchung definiert die so genannte Erstvorstellung. Bei Patienten, bei denen nach der nicht invasiven Diagnostik bereits eine PH als unwahrscheinlich erachtet werden konnte, wurde auf die invasive Diagnostik in Form einer Rechtsherzkatheteruntersuchung verzichtet. Die kardiale Echographie markiert in diesen Fällen den Zeitpunkt der Erstvorstellung. Alle anderen Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von +/- 2 Monaten statt.

Aus der Befunddokumentation wurden Werte wie Körpergröße, Gewicht, Blutdruck, Beschwerden und körperliche Leistungsfähigkeit sowie die WHO-Funktionsklasse erfasst.

Bei den Patienten wurde bei Erstdiagnostik eine vollständige Anamnese erhoben und es wurden ein 6-Minuten-Gehtest, eine Elektrokardiographie (EKG), eine Echokardiographie, eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, eine Spiroergometrie und eine Bodyplethysmographie durchgeführt und deren Daten erfasst. Zudem wurden Laborparameter untersucht. Außerdem wurde die aktuelle Medikation, insbesondere zur Therapie von Schilddrüsenerkrankungen und gezielt gegen pulmonal-arterielle Hypertonie eingesetzte Medikamente erfasst.

Es wurde zudem ermittelt, ob Patienten therapienaiv in die PH-Ambulanz gekommen waren oder ob sie zuvor von einer anderen Klinik/Praxis gezielt gegen Lungenhochdruck behandelt wurden.

Anhand eines in der Missioklinik Würzburg durchgeführten EKGs wurde der Rhythmus erfasst und dokumentiert.

Im Rahmen der Durchführung des 6-MWT wurden unter anderem folgende Parameter erhoben: die zurück gelegte Strecke, der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), der Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ), der pH-Wert und die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) nach Durchführung des 6-MWT.

Im Rahmen der Durchführung der Echokardiographie wurden folgende Parameter bestimmt: der systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP), die Tricuspid annular plain systolic excursion (TAPSE), der linksventrikuläre Exzentrizitäts-Index (LVEI), die

Größe des rechten und des linken Atriums und der sich daraus berechnende Quotient (RA-LA-Quotient).

Im Rahmen der Durchführung des Rechtsherzkatheters wurden folgende Parameter erhoben: der pulmonal-arterielle Mitteldruck (mPAP), der pulmonal arterielle Verschluss-Druck (PAWP), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), das Herzzeitvolumen (HZV), der Herzindex (CI) und der Druck im rechten Atrium.

Im Rahmen der Durchführung der Spiroergometrie wurden unter anderem folgende Parameter ermittelt: die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2\text{-Peak}$ ), das ventilatorische Äquivalent für  $\text{CO}_2$  ( $\text{EQ CO}_2$ ), das ventilatorische Äquivalent für  $\text{O}_2$  ( $\text{EQ O}_2$ ) und die Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz ( $\text{AaDO}_2$ ).

Die Patientendaten wurden im Rahmen der Routineversorgung ermittelt und in zentrumsspezifisch aufgesetzten Dokumentationstabellen erfasst. Alle Daten wurden in einer SPSS-Datei zusammengefasst, dabei wurde auf Vollständigkeit geachtet. Das Fehlen von Werten wurde in der Tabelle mit einem speziellen Zahlencode markiert. Jedem Patienten wurde eine Identifikationsnummer zugeteilt, um die Pseudonymisierung zu gewährleisten. Diese richtet sich nach dem Termin der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz, dem Vor- und Nachnamen und dem Geburtsdatum. Alle eingeschlossenen Patienten hatten ihr Einverständnis für die retrospektive Datenanalyse schriftlich bekundet.

Jährlich wurden im Rahmen der klinischen Routine, bei Patienten, die sich nicht regelmäßig vorstellten, die behandelnden Hausärzte oder die Patienten selbst telefonisch kontaktiert, um den klinischen Zustand, sowie das Überleben zu erfassen. Diese Prozesse sind Teil der Routine der PH-Ambulanz. Bis zum Endpunkt am 15. September 2015 wurde das Überleben erfasst.

## 2.4 Echokardiographie

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie standardisiert durchgeführt.

Hierfür wurde das Gerät Vivid 7 der Firma General Electric verwendet. Die Messung des rechten und des linken Vorhofs wurde im Vierkammerblick planimetrisch durchgeführt. Es wurde sich an der internationalen Leitlinie für Echokardiographie nach Lang et al. orientiert [69].

Zu dem Zeitpunkt der Erstvorstellung konnten folgende Werte in der Echokardiographie gemäß Lang et al. [70] erhoben werden (Tabelle 3).

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Analyse der Vorhofgrößen. Diese wurden in der Echokardiographie im Vierkammerblick endsystolisch mittels Planimetrie gemessen und in der Einheit  $\text{cm}^2$  erfasst. Hieraus wurde der sogenannte RA-LA-Quotient berechnet.

Tabelle 3: Erhobene Parameter in der Echokardiographie und deren Anzahl zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. LA: linker Vorhof; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index; RA: rechter Vorhof; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Variable zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	Anzahl
sPAP [mm Hg]	428
TAPSE [mm]	574
TEI-Index rechts	295
LVEI	524
RA-Größe [ $\text{cm}^2$ ]	598
LA-Größe [ $\text{cm}^2$ ]	598

## 2.5 Ermittlung von Cut-Off-Werten für den RA-LA-Quotienten per Median-Split

Als RA-LA-Quotient wird der Quotient aus der planimetrisch gemessenen Fläche des rechten und linken Atriums bezeichnet. Dabei steht RA als Abkürzung für rechtes Atrium und LA als Abkürzung für linkes Atrium.

Die Cut-off-Werte 0,9 und 1,2 wurden auf Grundlage eines Mediansplits in drei Vergleichsgruppen festgelegt. Mit Hilfe eines Mediansplits kann ein Patientenkollektiv künstlich an Hand eines Parameters in eine beliebige Anzahl gleich großer Gruppen aufgeteilt werden [71].

In dieser Studie wurden die Patienten der fünf PH-Teilkollektive (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V) in drei Gruppen anhand des RA-LA-Quotienten geteilt. Die unteren 33 % der PH-Patienten weisen einen RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  auf; die mittleren 33 % dieser Patienten einen RA-LA-Quotienten zwischen 0,9 und 1,2 und das Extremkollektiv einen RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  (siehe Abbildung 2).

In beiden Extremgruppen werden durch die Verwendung der Cut-off-Werte 0,9 und 1,2 die Korrelation zwischen dem RA-LA-Quotienten und der Überlebenswahrscheinlichkeit genauer untersucht.

Mediansplit der Gruppe PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V-Patienten)  
in drei gleich große Gruppen anhand des RA-LA-Quotienten

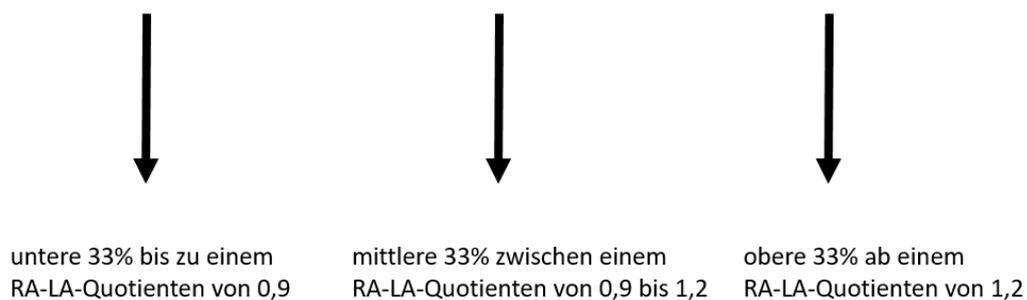


Abbildung 2: Mediansplit für die Berechnung des RA-LA-Quotienten für sämtliche Teilkollektive. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie.

Für alle aussagekräftigen Teilkollektive wurde bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit mit den Cut-off-Werten 0,9 und 1,2 gerechnet. Die Patienten des jeweiligen Teilkollektivs wurden pro Cut-off-Wert in zwei Gruppen geteilt: beispielsweise in eine Gruppe mit einem RA-LA-Quotient  $> 1,2$  und in eine Gruppe mit einem RA-LA-Quotient  $\leq 1,2$ .

Für das Teilkollektiv CTEPH wurde mit der zusätzlichen Untersuchung des Cut-off-Werts 0,8 ein extremerer Randbereich analysiert. Die Verwendung dieses Cut-off-Werts beruht nicht auf dem Mediansplit. Während der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich für den Cut-off-Wert von 0,9 ein interessantes Ergebnis, welches zur zusätzlichen Untersuchung eines extremeren Randbereichs motivierte.

## 2.6 Statistische Auswertung

Für die Durchführung der statistischen Auswertung wurde eine Microsoft Excel Datei angelegt, in welcher die Daten von 707 Patienten gesammelt und letztlich die von 598 Patienten ausgewertet wurden. Die statistische Auswertung fand mit dem Programm SPSS Version 22, IBM Company statt.

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) verwendet. Für die Darstellung der Ergebnisse von kategorialen Variablen wurden Tabellen mit Angaben der Häufigkeiten in Prozent erstellt.

Zur Berechnung der Ergebnisse der retrospektiven Studie wurden folgende Tests verwendet:

Der t-Test bei unabhängigen Stichproben wurde für verschiedene Mittelwert-Berechnungen herangezogen. Er nimmt als Voraussetzung die Normalverteilung an. Bei großer Fallzahl wird von einer Normalverteilung ausgegangen.

Um die Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Teilkollektive in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten darzustellen, wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Um die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten aus den zwei Gruppen statistisch miteinander zu vergleichen, wurde der Log-rank-Test angewandt [72].

Generell wurde ein Signifikanzniveau von unter 5 % als signifikant angenommen.

Zum Zwecke der Qualitätssicherung wurden die Verwendung der Methoden und die Ergebnisse mit der statistischen Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg mehrfach rückgesprochen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Charakteristika des Gesamtkollektivs

Die anthropometrischen Daten des Gesamtkollektivs, also der Patienten mit kompletten echokardiographischen Datensätzen, sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt besteht das Gesamtkollektiv aus 598 Patienten. Das durchschnittliche Alter beträgt bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg  $66,9 \pm 12,2$  Jahre. Der durchschnittliche Body Mass Index liegt bei Erstvorstellung bei  $29,4 \pm 7,1$  kg/m<sup>2</sup>. In dem Patientenkollektiv sind 32,3 % männliche und 67,7 % weibliche Patienten enthalten.

Tabelle 4: Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs mit kompletten echokardiographischen Datensätzen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. BMI: body mass index; m: männlich, w: weiblich.

Variable	Häufigkeit [n]	Prozent [%]	Min / Max	MW $\pm$ SD
Geschlecht [m / w]	193 / 405	32,3 / 67,7		
Alter [Jahre]	598		24 / 90	$66,9 \pm 12,2$
Größe [cm]	598		137,0 / 195,0	$166,6 \pm 9,2$
Gewicht [kg]	598		39,0 / 192,0	$81,8 \pm 22,1$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	598		15,8 / 69,4	$29,4 \pm 7,1$

Von 598 Patienten sind bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit am 15. September 2015 insgesamt 112 Patienten verstorben. Das entspricht 18,7 %.

Im ersten Jahr nach Erstvorstellung sind 41 Patienten verstorben. Von diesen 41 Patienten gehörten 1 Patient dem Teilkollektiv „keine PH“ an, 16 Patienten dem Teilkollektiv PAH, 3 Patienten dem Teilkollektiv PH II, 13 dem Teilkollektiv PH III und 5 Patienten dem Teilkollektiv CTEPH. Ein verstorbener Patient gehörte dem Teilkollektiv n.def. und zwei Patienten dem Teilkollektiv Borderline PH an. Veranschaulicht wird dies in Abbildung 3.

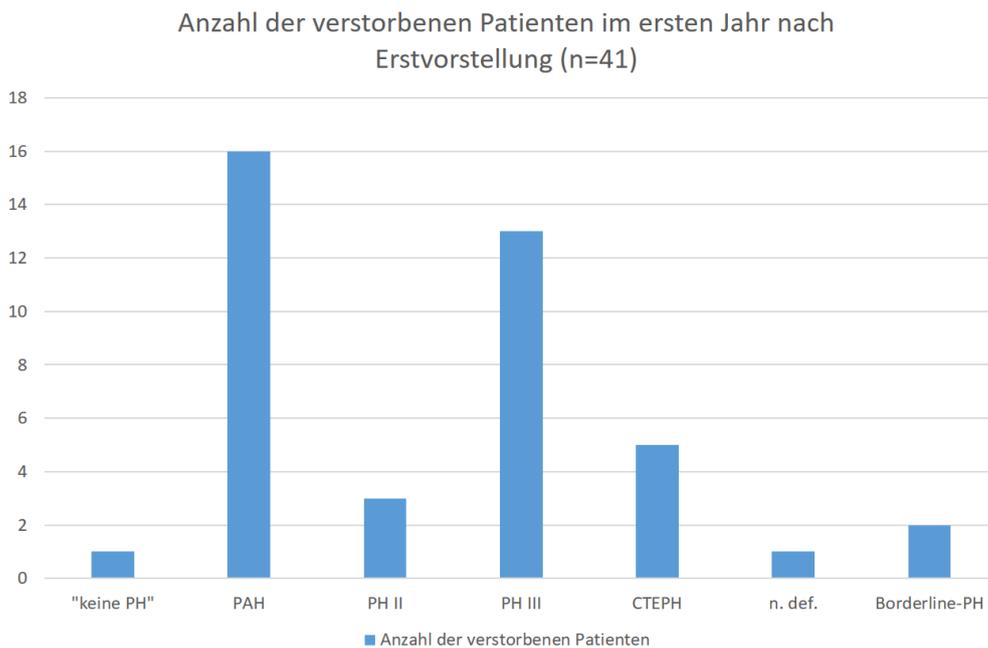


Abbildung 3: Anzahl der verstorbenen Patienten im ersten Jahr nach Erstvorstellung in den jeweiligen Teilkollektiven. CTEPH: chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie; n. def.: nicht definiert; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Zwischen dem ersten und dem zweiten Jahr nach Erstvorstellung verstarben 27 Patienten. Zwei dieser Patienten gehörten dem Teilkollektiv „keine PH“ an, 11 Patienten dem Teilkollektiv PAH, 9 Patienten dem Teilkollektiv PH III, 3 Patienten dem Teilkollektiv CTEPH und zwei Patienten dem Teilkollektiv PH V.

Bei 40 Patienten erfolgte die Diagnosestellung und teilweise auch der Therapiebeginn nicht bei der Erstvorstellung in der Missioklinik Würzburg, sondern zuvor in einer anderen Klinik/bei einem niedergelassenen Arzt.

### 3.1.1 WHO-Funktionsklassen

Im Gesamtkollektiv präsentiert sich der größte Anteil der Patienten mit WHO-Funktionsklasse III, wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist. Es folgen absteigend die Funktionsklassen II, IV und I. Bei 123 Patienten wurde die Funktionsklasse nicht erfasst.

Tabelle 5: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Gesamtkollektiv bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. WHO: Weltgesundheitsorganisation.

WHO-Funktionsklasse	Anzahl [n]	Prozent [%]
I	13	2,2
II	128	21,4
III	319	53,3
IV	15	2,5
Nicht erfasst	123	20,6
Gesamt	598	100,0

### 3.1.3 Teilkollektive

Das Teilkollektiv PAH hat mit 25,3 % den größten Anteil am Gesamtkollektiv. Die Teilkollektive PH V und n. def. nehmen mit nur fünf bzw. vier Patienten den geringsten prozentuellen Anteil ein. Einen Überblick über die Patientenzahl und die prozentuale Verteilung in den Teilkollektiven bietet Tabelle 6.

Tabelle 6: Aufgliederung des Gesamtkollektivs in Teilkollektive anhand der Diagnose. CTEPH: chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie; n. def.: nicht definiert; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie.

Teilkollektiv	Anzahl Patienten [n]	Prozent [%]
Keine PH	147	24,6
PAH	151	25,3
PH II	52	8,7
PH III	115	19,2
CTEPH	76	12,7
PH V	5	0,8
n.def.	4	0,7
Borderline PH	48	8,0
Gesamt	598	100,0

## 3.2 Allgemeine und spezielle Charakteristika der Teilkollektive

### 3.2.1 Teilkollektiv „Keine PH“

#### *Anthropometrische Daten des Teilkollektivs „Keine PH“*

Die anthropometrischen Daten des Teilkollektivs „Keine PH“ sind in Tabelle 7 dargestellt. Das Teilkollektiv „keine PH“ umfasst 147 Patienten, von denen 68,7 % weiblich sind. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung beträgt  $63 \pm 14$  Jahre, der durchschnittliche Body Mass Index beträgt  $28,7 \pm 6,9$  kg/m<sup>2</sup>. Bis zum 15. September 2015 sind in dem Teilkollektiv „keine PH“ 5 Patienten verstorben, das sind signifikant weniger Patienten als in den Teilkollektiven PAH ( $p < 0,001$ ), PH II ( $p = 0,01$ ), PH III ( $p < 0,001$ ) und im Teilkollektiv CTEPH ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 7: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. BMI: body mass index.

Variable	Häufigkeit [n]	Prozent [%]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
Geschlecht [m / w]	46 / 101	31,3 / 68,7		
Alter [Jahre]	147		24 / 90	$62,9 \pm 14,0$
Größe [cm]	147		150 / 195	$167,9 \pm 8,7$
Gewicht [kg]	147		50 / 180	$81,3 \pm 23,2$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	147		18,7 / 55,6	$28,7 \pm 6,9$

#### *Funktionelle Charakterisierung des Teilkollektivs „keine PH“*

In dem Teilkollektiv „keine PH“ wurde bei je 49 Patienten die WHO-Funktionsklasse II und III festgestellt (Tabelle 8). Kein Patient wurde der Funktionsklasse IV zugeordnet. Bei 44 Patienten wurde keine Erhebung der Funktionsklasse durchgeführt. Patienten des Teilkollektivs „keine PH“ präsentieren sich mit einem signifikant höheren Anteil an niedrigeren WHO-Funktionsklassen als Patienten der Teilkollektive PAH ( $p < 0,001$ ), PH II ( $p = 0,004$ ), PH III ( $p < 0,001$ ) und CTEPH ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 8: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. WHO: Weltgesundheitsorganisation.

WHO-Funktionsklasse	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
I	5	3,5
II	49	33,3
III	49	33,3
IV	0	0
Nicht erfasst	44	29,9
Gesamt	147	100,0

Die Patienten des Teilkollektivs „keine PH“ legten durchschnittlich  $422 \pm 112$  Meter im 6-MWT zurück. Ihr Sauerstoffpartialdruck nach Belastung lag durchschnittlich bei  $84,4 \pm 13,4$  mm Hg, der Kohlenstoffdioxidpartialdruck durchschnittlich bei  $35,5 \pm 4,8$  mm Hg. Der pH-Wert nach dem 6-Minuten-Gehtest lag im Mittel bei  $7,43 \pm 0,04$  und die Sauerstoffsättigung bei  $96,4 \pm 2,8$  (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. 6-MWT: 6- Minuten-Gehtest; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; SO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
Zurückgelegte Strecke im 6-MWT [m]	140	30 / 700	$422,3 \pm 111,6$
pO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	139	38,1 / 116,0	$84,4 \pm 13,4$
pCO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	139	20,6 / 51,3	$35,5 \pm 4,8$
pH-Wert nach 6-MWT	138	7,29 / 7,56	$7,43 \pm 0,04$
SO <sub>2</sub> -Wert nach 6-MWT	139	75,4 / 99,5	$96,4 \pm 2,8$

In der Echokardiographie präsentiert sich das Teilkollektiv „keine PH“ im Mittel mit einem systolischen pulmonal-arteriellen Druck von  $31,3 \pm 9,5$  mm Hg. Der systolische pulmonal-arterielle Druck konnte lediglich bei 67 Patienten echokardiographisch abgeschätzt werden, bei 80 Patienten war dies auf Grund fehlender Trikuspidalklappeninsuffizienz nicht möglich. Das rechte Atrium ist durchschnittlich

16,2 ± 6,6 cm<sup>2</sup> groß, das linke 17,6 ± 6,6 cm<sup>2</sup>. Der durchschnittliche RA-LA-Quotient aus rechtem und linkem Atrium beträgt 0,97 ± 0,43. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Der pulmonal-arterielle Mitteldruck des Teilkollektivs „keine PH“ liegt im Mittel bei 15,2 ± 3,3 mm Hg, weitere Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind in Tabelle 11 abgebildet.

Tabelle 10: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. LA: linker Vorhof; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index; RA: rechter Vorhof; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert ± SD
sPAP [mm Hg]	67	15,0 / 73,0	31,3 ± 9,5
TAPSE [mm]	142	12,0 / 41,0	24,6 ± 4,8
LVEI	133	0,67 / 1,50	0,97 ± 0,09
RA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	147	5,7 / 44,6	16,2 ± 6,6
LA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	147	3,7 / 63,3	17,6 ± 6,6
RA-LA-Quotient	147	0,41 / 3,20	0,97 ± 0,43

Tabelle 11: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; RA: rechter Vorhof.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert ± SD
mPAP [mm Hg]	91	8,0 / 22,0	15,2 ± 3,3
PAWP [mm Hg]	88	0,0 / 16,0	6,1 ± 3,6
PVR [l/min]	88	30,0 / 294,2	198,4 ± 314,1
HZV [l/min]	91	2,5 / 10,3	52 ± 1,4
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	89	1,6 / 4,6	2,7 ± 0,6
RA [mm Hg]	89	0,0 / 14,0	5,1 ± 3,1

### 3.2.2 Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

#### *Anthropometrische Daten des Teilkollektivs PAH*

Die anthropometrischen Daten des Teilkollektivs von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie werden in Tabelle 12 abgebildet. In dem Teilkollektiv PAH sind 151 Patienten inkludiert, von diesen sind 74,2 % weiblich. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung beträgt  $68,1 \pm 12,5$  Jahre, der durchschnittliche Body Mass Index beträgt  $28,7 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup>. Bis zum 15. September 2015 sind 49 Patienten verstorben, dies entspricht 32,5 %. Damit sind in dem Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie signifikant mehr Patienten verstorben ( $p < 0,001$ ) als in dem Teilkollektiv „keine PH“. Die Patienten dieses Teilkollektivs präsentieren sich nicht different bezüglich Alter ( $p = 0,13$ ), Größe ( $p = 0,91$ ), Gewicht ( $p = 0,36$ ) und Body Mass Index ( $p = 0,61$ ) im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“.

Tabelle 12: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. BMI: body mass index.

Variable	Häufigkeit [n]	Prozent [%]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
Geschlecht [m/w]	39 / 112	25,8 / 74,2		
Alter [Jahre]	151		24 / 89	$68,1 \pm 12,5$
Größe [cm]	151		137 / 193	$164,7 \pm 9,2$
Gewicht [kg]	151		42 / 188	$78,0 \pm 20,7$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	151		15,8 / 66,6	$28,7 \pm 7,0$

#### *Funktionelle Charakterisierung des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie*

Von den 151 Patienten des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie waren 102 Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugeordnet. Die zweitgrößte Klasse ist mit 25 Patienten die Gruppe mit Funktionsklasse II, es folgen absteigend Klasse IV und I, einsehbar in Tabelle 13. Bei 17 Patienten wurde die WHO-Funktionsklasse nicht erfasst. PAH-Patienten präsentieren sich mit einem signifikant höheren Anteil an höheren WHO-Klassen als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“ ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 13: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. WHO: Weltgesundheitsorganisation.

WHO-Funktionsklasse	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
I	3	2,0
II	25	16,6
III	102	67,5
IV	4	2,6
Nicht erfasst	17	11,3
Gesamt	151	100,0

Patienten des Teilkollektivs PAH legten durchschnittlich im 6-Minuten-Gehtest  $322,9 \pm 125,2$  m zurück. Ihr Sauerstoffpartialdruck lag nach Belastung im Mittel bei  $66,8 \pm 15,6$  mm Hg, ihr Kohlendioxidpartialdruck bei  $34,8 \pm 5,9$  mm Hg. Der pH-Wert nach dem Gehtest lag im Mittel bei  $7,42 \pm 0,04$  und die Sauerstoffsättigung bei  $91,5 \pm 6,6$  (Tabelle 14). Patienten des Teilkollektivs PAH präsentieren sich mit einer geringeren funktionellen Kapazität, speziell mit einer signifikant kürzeren Gehstrecke ( $p=0,02$ ), einem signifikant niedrigeren Sauerstoffpartialdruck ( $p=0,03$ ), einer signifikant niedrigeren Sauerstoffsättigung ( $p<0,001$ ) und einem signifikant niedrigeren Kohlendioxidpartialdruck ( $p=0,01$ ) als Patienten aus dem Teilkollektiv „keine PH“. Bezüglich des pH-Wertes nach Durchführung des Gehtests gab es keinen signifikanten Unterschied bei Patienten des Teilkollektivs „keine PH“ und des Teilkollektivs PAH.

Tabelle 14: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. 6-MWT: 6- Minuten-Gehtest; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; SO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert ± SD
Zurückgelegte Strecke im 6-MWT [m]	141	10 / 610	322,9 ± 125,2
pO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	140	31,8 / 111,0	66,8 ± 15,6
pCO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	140	19,10 / 52,5	34,8 ± 5,9
pH-Wert nach 6-MWT	139	7,21 / 7,53	7,42 ± 0,04
SO <sub>2</sub> -Wert nach 6-MWT	139	55,1 / 99,2	91,5 ± 6,6

In der Echokardiographie zeigen die Patienten einen mittleren systolischen pulmonal-arteriellen Druck von  $54,4 \pm 16,8$  mm Hg. Der rechte Vorhof ist durchschnittlich  $22,5 \pm 8,6$  cm<sup>2</sup> groß, der linke  $20,7 \pm 7,1$  cm<sup>2</sup>. Der durchschnittliche RA-LA-Quotient beträgt  $1,17 \pm 0,51$ . Die Ergebnisse der Echokardiographie sind Tabelle 15 zu entnehmen. Patienten des Teilkollektivs PAH präsentieren sich mit einem signifikant höheren systolisch pulmonal-arteriellen Druck ( $p < 0,001$ ), größeren rechten ( $p = 0,01$ ) und linken Vorhof ( $p = 0,01$ ) und höheren RA-LA-Quotienten ( $p = 0,01$ ) als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“.

Der pulmonal-arterielle Mitteldruck der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie liegt im Mittel bei  $39,5 \pm 10,8$  mm Hg, weitere Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind in Tabelle 16 aufgelistet. Patienten des Teilkollektivs PAH präsentieren sich mit einem signifikant höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck ( $p < 0,001$ ) als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“.

Tabelle 15: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. LA: linker Vorhof; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index; RA: rechter Vorhof; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
sPAP [mm Hg]	132	15,0 / 96,0	54,4 $\pm$ 16,8
TAPSE [mm]	144	9,0 / 36,0	20,4 $\pm$ 5,8
LVEI	131	0,78 / 1,76	1,11 $\pm$ 0,23
RA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	151	6,5 / 76,5	22,5 $\pm$ 8,6
LA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	151	8,2 / 42,6	20,7 $\pm$ 7,1
RA-LA-Quotient	151	0,38 / 3,22	1,17 $\pm$ 0,51

Tabelle 16: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; RA: rechter Vorhof.

Variable	Häufigkeit [n]	Min /Max	Mittelwert $\pm$ SD
mPAP [mm Hg]	137	22,0* / 80,0	39,5 $\pm$ 10,8
PAWP [mm Hg]	136	1,0 / 22,0**	10,6 $\pm$ 4,2
PVR [l/min]	136	20,0 / 1271,0	493,8 $\pm$ 257,0
HZV [l/min]	136	1,9 / 11,0	4,9 $\pm$ 1,3
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	136	1,2 / 4,8	2,6 $\pm$ 0,7
RA [mm Hg]	132	1,0 / 43,0	10,2 $\pm$ 5,9

\* Der Wert von unter 25 mm Hg kommt dadurch zustande, dass die Person bereits PH-Medikation erhält. Dieser Patient wurde bereits außerhalb der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg anbehandelt.

\*\* Der Wert von über 15 mm Hg kommt dadurch zustande, dass links-kardiale Komorbiditäten bei dem Patienten vorliegen.

### 3.2.2 Pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen (PH II)

#### *Anthropometrische Daten des Teilkollektivs PH II*

Die anthropometrischen Daten des Teilkollektivs Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen werden in Tabelle 17 dargestellt. In diesem Teilkollektiv sind 52 Patienten inkludiert, von denen 65,4 % weiblich sind. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung beträgt in diesem Patientenkollektiv  $70,7 \pm 10,9$  Jahre, der durchschnittliche Body Mass Index beträgt  $32,0 \pm 7,4$  kg/m<sup>2</sup>. Bis zum 15. September 2015 sind 4 Patienten verstorben, dies entspricht 7,7 %. Das ist signifikant mehr ( $p=0,01$ ) als im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“. Bezüglich Größe ( $p=0,72$ ), Gewicht ( $p=0,99$ ) und Body Mass Index ( $p=0,81$ ) unterscheidet sich das Teilkollektiv PH II nicht signifikant von dem Teilkollektiv „keine PH“. Das durchschnittliche Alter der Patienten des Teilkollektivs PH II ist signifikant höher ( $p=0,008$ ) als das des Teilkollektivs „keine PH“.

Tabelle 17: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. BMI: body mass index.

Variable	Häufigkeit [n]	Prozent [%]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
Geschlecht [m/w]	18 / 34	34,6 / 65,4		
Alter [Jahre]	52		26 / 89	$70,7 \pm 10,9$
Größe [cm]	52		150,0 / 189,0	$165,3 \pm 9,4$
Gewicht [kg]	52		42,0 / 184,7	$88,4 \pm 23,6$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	52		16,6 / 54,6	$32,0 \pm 7,4$

#### *Funktionelle Charakterisierung des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen*

In dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen präsentieren sich mehr als 50 % der Patienten in der WHO-Funktionsklasse III, abgebildet in Tabelle 18. Knapp über 20% zeigt eine WHO-Funktionsklasse II. Bei 13 Patienten ist die Funktionsklasse nicht erfasst worden. Patienten des Teilkollektivs PH II präsentieren sich mit einem signifikant höheren Anteil an höheren WHO-Funktionsklassen als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“ ( $p=0,004$ ).

Tabelle 18: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. WHO: Weltgesundheitsorganisation.

WHO-Funktionsklasse	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
I	0	0
II	11	21,2
III	27	51,9
IV	1	1,9
Nicht erfasst	13	25,0
Gesamt	52	100,0

Im 6-Minuten-Gehtest legten die Patienten des Teilkollektives mit pulmonaler Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen durchschnittlich  $310,5 \pm 121,4$  m zurück. Nach der Belastung liegt der Sauerstoffpartialdruck für dieses Kollektiv bei  $73,2 \pm 13,8$  mm Hg, der Kohlendioxidpartialdruck bei  $38,5 \pm 6,5$  mm Hg. Der pH-Wert nach dem Gehtest lag im Mittel bei  $7,41 \pm 0,05$  und der Wert der Sauerstoffsättigung bei  $94,3 \pm 3,1$  (Tabelle 19). Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen präsentieren sich mit einem signifikant höheren Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $p=0,007$ ) und signifikant geringeren Sauerstoffsättigung ( $p=0,021$ ) als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“. Für die Ergebnisse der Gehstrecke ( $p=0,32$ ), des pH-Werts nach Belastung ( $p=0,09$ ) und des Sauerstoffpartialdrucks ( $p=0,52$ ) liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten des Teilkollektivs „keine PH“ und den Patienten mit einer PH Gruppe II der Nizza-Klassifikation vor.

Tabelle 19: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; SO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert ± SD
Zurückgelegte Strecke im 6-MWT [m]	50	18 / 550	310,5 ± 121,4
pO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	49	45,5 / 106,0	73,2 ± 13,8
pCO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	50	21,1 / 56,6	38,5 ± 6,5
pH-Wert nach 6-MWT	50	7,28 / 7,54	7,41 ± 0,05
SO <sub>2</sub> -Wert nach 6-MWT	49	84,5 / 99,0	94,3 ± 3,1

In der Echokardiographie zeigte sich durchschnittlich ein systolischer pulmonal-arterieller Druck von  $48,1 \pm 17,5$  mm Hg. Das rechte Atrium ist bei diesem Kollektiv im Mittel  $24,5 \pm 7,8$  cm<sup>2</sup> groß, das linke Atrium  $26,5 \pm 11,5$  cm<sup>2</sup>. Der durchschnittliche RA-LA-Quotient beträgt  $1,04 \pm 0,47$  (Tabelle 20). Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen präsentieren sich mit einem signifikant höheren systolischen pulmonal-arteriellen Druck ( $p=0,001$ ) und einer signifikant größeren Fläche des linken Atriums ( $p=0,001$ ) im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“. Bezüglich der Fläche des rechten Atriums und des RA-LA-Quotienten gibt es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Werte des Teilkollektivs „keine PH“.

Der pulmonal-arterielle Mitteldruck in diesem Teilkollektiv liegt im Mittel bei  $38,8 \pm 9,8$  mm Hg, weitere Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind in Tabelle 21 dargestellt. Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen präsentieren sich mit einem signifikant höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck ( $p<0,001$ ) als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“.

Tabelle 20: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. LA: linker Vorhof; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index; RA: rechter Vorhof; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
sPAP [mm Hg]	46	25,0 / 110,0	48,1 $\pm$ 17,5
TAPSE [mm]	49	9,0 / 30,0	19,7 $\pm$ 4,9
LVEI	39	0,60 / 1,50	1,06 $\pm$ 0,18
RA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	52	7,8 / 40,6	24,5 $\pm$ 7,8
LA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	52	5,3 / 81,9	26,5 $\pm$ 11,5
RA-LA- Quotient	52	0,30 / 2,88	1,04 $\pm$ 0,47

Tabelle 21: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; RA: rechter Vorhof.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
mPAP [mm Hg]	45	25,0 / 61,0	38,8 $\pm$ 9,8
PAWP [mm Hg]	44	10,0 / 38,0	18,5 $\pm$ 6,7
PVR [l/min]	43	32,0 / 1040,0	354,7 $\pm$ 206,8
HZV [l/min]	45	2,6 / 10,1	5,2 $\pm$ 1,5
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	43	1,7 / 3,8	2,6 $\pm$ 0,5
RA [mm Hg]	44	2,0 / 23,0	12,1 $\pm$ 4,9

### 3.2.4 Pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen (PH III)

#### *Anthropometrische Daten des Teilkollektivs PH III*

Die anthropometrischen Daten des Teilkollektivs pulmonaler Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen werden in Tabelle 22 dargestellt. In dem Teilkollektiv sind 115 Patienten inkludiert, 50,4 % sind weiblich. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung beträgt  $67,7 \pm 10,6$  Jahre, der durchschnittliche Body Mass Index  $30,6 \pm 8,8$  kg/m<sup>2</sup>. Bis zum 15. September 2015 sind 31 Patienten verstorben, dies entspricht 27,0 %. Das ist signifikant mehr ( $p < 0,001$ ) als in dem Teilkollektiv „keine PH“. Bezüglich Größe ( $p = 0,71$ ), Gewicht ( $p = 0,26$ ) und Body Mass Index ( $p = 0,16$ ) unterscheidet sich das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen nicht signifikant von dem Teilkollektiv „keine PH“. Das durchschnittliche Alter der Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen ist signifikant höher ( $p = 0,001$ ) als jenes des Teilkollektivs „keine PH“.

Tabelle 22: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. BMI: body mass index.

Variable	Häufigkeit [n]	Prozent [%]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
Geschlecht [m / w]	57 / 58	49,6 / 50,4		
Alter [Jahre]	115		28 / 87	$67,7 \pm 10,6$
Größe [cm]	115		143,0 / 189,0	$168,0 \pm 9,5$
Gewicht [kg]	115		39,0 / 192,0	$86,7 \pm 26,2$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	115		16,9 / 69,4	$30,6 \pm 8,8$

#### *Funktionelle Charakterisierung des Teilkollektivs PH III*

In dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen präsentieren sich 63,5 % der Patienten mit einer WHO-Funktionsklasse III. Danach folgen bezüglich der Häufigkeit absteigend die WHO-Funktionsklassen II, IV und I (Tabelle 23). Bei 21 Patienten wurde die WHO-Funktionsklasse nicht erfasst. Patienten

des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen sind mit einem signifikant höheren Anteil an höheren WHO-Funktionsklassen vertreten als das Teilkollektiv „keine PH“ ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 23: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. WHO: Weltgesundheitsorganisation.

WHO-Funktionsklasse	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
I	3	2,6
II	14	12,2
III	73	63,5
IV	4	3,5
Nicht erfasst	21	18,2
Gesamt	115	100,0

Die Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen legten durchschnittlich  $281 \pm 112$  Meter im 6-Minuten-Gehtest zurück. Ihr Sauerstoffpartialdruck nach Belastung lag durchschnittlich bei  $59,8 \pm 14,3$  mm Hg, der Kohlenstoffdioxidpartialdruck lag bei  $45,0 \pm 9,5$  mm Hg. Der pH-Wert nach dem Gehtest lag im Mittel bei  $7,40 \pm 0,05$  und der Wert der Sauerstoffsättigung bei  $88,2 \pm 8,2$  (Tabelle 24). Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen präsentieren sich mit einem signifikant höheren Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $p < 0,001$ ) und signifikant niedrigerer Sauerstoffsättigung ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“. Bei den Ergebnissen der Gehstrecke ( $p = 0,45$ ), des Sauerstoffpartialdrucks ( $p = 0,16$ ) und des pH-Wert ( $p = 0,09$ ) gibt es keinen signifikanten Unterschied zum Teilkollektiv „keine PH“.

Tabelle 24: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; SO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert ± SD
Zurückgelegte Strecke im 6-MWT [m]	113	30 / 520	281,7 ± 111,5
pO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	113	32,1 / 97,0	59,8 ± 14,3
pCO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	113	21,9 / 78,0	45,0 ± 9,5
pH-Wert nach 6-MWT	113	7,29 / 7,56	7,40 ± 0,05
SO <sub>2</sub> -Wert nach 6-MWT	113	64,0 / 98,1	88,2 ± 8,2

In der Echokardiographie zeigte sich ein durchschnittlicher systolischer pulmonal-arterieller Druck von  $54,4 \pm 16,2$  mm Hg. Das rechte Atrium ist bei diesem Kollektiv im Mittel  $23,5 \pm 8,7$  cm<sup>2</sup> groß, das linke Atrium  $20,6 \pm 8,0$  cm<sup>2</sup>. Der durchschnittliche RA-LA-Quotient beträgt  $1,28 \pm 0,79$  (Tabelle 25). Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen weisen einen signifikant höheren systolischen pulmonal-arteriellen Druck ( $p < 0,001$ ), ein signifikant größeres rechtes ( $p < 0,001$ ) und linkes Atrium ( $p = 0,001$ ) und einen signifikant höheren RA-LA-Quotienten ( $p = 0,001$ ) im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“.

Der pulmonal-arterielle Mitteldruck beträgt bei diesem Teilkollektiv im Mittel  $36,6 \pm 10,4$  mm Hg, weitere Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind Tabelle 26 zu entnehmen. Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen präsentieren sich mit einem signifikant höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“. ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 25: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. LA: linker Vorhof; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index; RA: rechter Vorhof; sPAP: systolischerpulmonal arterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
sPAP [mm Hg]	89	15,0 / 95,0	54,4 $\pm$ 162,
TAPSE [mm]	112	7,0 / 43,0	21,5 $\pm$ 6,7
LVEI	101	0,75 / 2,20	1,14 $\pm$ 0,24
RA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	115	7,8 / 47,6	23,5 $\pm$ 8,7
LA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	115	5,8 / 47,7	20,6 $\pm$ 8,0
RA-LA- Quotient	115	0,40 / 5,97	1,28 $\pm$ 0,79

Tabelle 26: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; RA: rechter Vorhof.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
mPAP [mm Hg]	108	23,0* / 71,0	36,6 $\pm$ 10,4
PAWP [mm Hg]	107	0,0 / 28,00**	10,1 $\pm$ 5,1
PVR [l/min]	104	20,0 / 1243,0	438,8 $\pm$ 231,5
HZV [l/min]	106	2,0 / 9,8	5,4 $\pm$ 1,6
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	106	1,0 / 4,4	2,7 $\pm$ 0,7
RA [mm Hg]	101	0,0 / 32,0	10,9 $\pm$ 6,4

\* Der Wert von unter 25 mm Hg kommt dadurch zustande, dass die Person bereits PH-Medikation erhält. Dieser Patient wurde bereits außerhalb der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg anbehandelt.

\*\* Da es sich bei der Untergruppe PH III um eine präkapilläre Form der PH handelt, ist ein PAWP von höchstens 15 zu erwarten. Auf Grund von Komorbiditäten, beispielsweise Linksherzerkrankungen, kann es zu höheren PAWP Werten kommen.

### 3.2.5 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

#### *Anthropometrische Daten des Teilkollektivs CTEPH*

Die anthropometrischen Daten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie sind in Tabelle 27 dargestellt. In dem Teilkollektiv sind 76 Patienten inkludiert, 72,4 % sind weiblich. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung beträgt in diesem Patientenkollektiv  $68,6 \pm 9,5$  Jahre, der durchschnittliche Body Mass Index liegt bei  $28,4 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>. Bis zum 15. September 2015 sind 17 Patienten verstorben, das entspricht 22,4 %. Das ist signifikant mehr ( $p < 0,001$ ) als in dem Teilkollektiv „keine PH“. Bezüglich der Größe ( $p = 0,59$ ) und des Body Mass Index ( $p = 0,11$ ) unterscheidet sich das Teilkollektiv der CTEPH-Patienten nicht signifikant von dem Teilkollektiv „keine PH“. Das durchschnittliche Alter der Patienten des Teilkollektivs CTEPH ist signifikant höher ( $p = 0,004$ ) als jenes des Teilkollektivs „keine PH“. und das Körpergewicht signifikant geringer ( $p = 0,04$ ).

Tabelle 27: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. BMI: body mass index.

Variable	Häufigkeit [n]	Prozent [%]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
Geschlecht [m / w]	21 / 55	27,6 / 72,4		
Alter [Jahre]	76		47 / 87	$68,6 \pm 9,5$
Größe [cm]	76		140,0 / 191,0	$167,9 \pm 10,0$
Gewicht [kg]	76		41,0 / 123,0	$80,3 \pm 16,3$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	76		17,3 / 43,1	$28,4 \pm 5,3$

#### *Funktionelle Charakterisierung des Teilkollektivs CTEPH*

Von den 76 Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie präsentieren sich 46 Patienten mit der WHO-Funktionsklasse III. Darauf folgen bzgl. der Häufigkeit absteigend die WHO-Funktionsklassen II und IV (Tabelle 28). Bei 14 Patienten wurde die WHO-Funktionsklasse nicht erfasst. Patienten des Teilkollektivs CTEPH präsentieren sich mit einem signifikant höheren Anteil an höherer WHO-Funktionsklassen ( $p < 0,001$ ) als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“.

Tabelle 28: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen im Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. WHO: Weltgesundheitsorganisation.

WHO-Funktionsklasse	Anzahl [n]	Prozent [%]
I	0	0
II	12	15,8
III	46	60,5
IV	4	5,3
Nicht erfasst	14	18,4
Gesamt	76	100,0

Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie legten im 6-Minuten-Gehtest durchschnittlich  $323 \pm 128$  m zurück. Ihr Sauerstoffpartialdruck lag nach Belastung im Mittel bei  $66,2 \pm 12,5$  mm Hg, ihr Kohlenstoffdioxidpartialdruck bei  $33,7 \pm 5,4$  mm Hg. Der pH-Wert nach dem Gehtest lag im Mittel bei  $7,42 \pm 0,04$  und die Sauerstoffsättigung bei  $92,1 \pm 5,1$  (Tabelle 29). Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie präsentieren sich mit einer signifikant niedrigeren Sauerstoffsättigung ( $p < 0,001$ ) als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“. Bezüglich der Gehstrecke ( $p = 0,06$ ), des Sauerstoffpartialdrucks ( $p = 0,66$ ), des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ( $p = 0,38$ ) und des pH-Wertes ( $p = 0,39$ ) zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“.

Tabelle 29: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; SO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
Zurückgelegte Strecke im 6-MWT [m]	74	70 / 660	$323,4 \pm 128,0$
pO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	74	39,8 / 99,5	$66,2 \pm 12,5$
pCO <sub>2</sub> nach 6-MWT [mm Hg]	74	23,6 / 57,5	$33,7 \pm 5,4$
pH-Wert nach 6-MWT	74	7,32 / 7,53	$7,42 \pm 0,04$

SO <sub>2</sub> -Wert nach 6-MWT	74	73,6 / 97,9	92,1 ± 5,1
----------------------------------	----	-------------	------------

In der Echokardiographie zeigte sich durchschnittlich ein systolischer pulmonal-arterieller Druck von  $61,0 \pm 20,2$  mm Hg. Das rechte Atrium ist bei diesem Kollektiv im Mittel  $21,6 \pm 7,8$  cm<sup>2</sup> groß, das linke Atrium  $17,3 \pm 4,8$  cm<sup>2</sup>. Der durchschnittliche RA-LA-Quotient beträgt  $1,32 \pm 0,59$  (Tabelle 30). Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie präsentieren sich mit einem signifikant höheren systolischen pulmonal-arteriellen Druck ( $p < 0,001$ ), größerer Fläche des rechten Atriums ( $p = 0,009$ ) und höheren RA-LA-Quotienten ( $p = 0,007$ ) im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“. Bezüglich der Fläche des linken Atriums ( $p = 0,35$ ) gibt es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“.

Der pulmonal-arterielle Mitteldruck beträgt bei diesem Teilkollektiv im Mittel  $39,8 \pm 10,5$  mm Hg, weitere Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind in Tabelle 31 dargestellt. Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie weisen einen signifikant höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck ( $p < 0,001$ ) als Patienten des Teilkollektivs „keine PH“ auf.

Tabelle 30: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. LA: linker Vorhof; LVEI: linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index; RA: rechter Vorhof; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
sPAP [mm Hg]	61	15,0 / 110,0	61,0 $\pm$ 20,2
TAPSE [mm]	73	9,0 / 33,0	19,9 $\pm$ 6,0
LVEI	71	0,79 / 1,95	1,14 $\pm$ 0,23
RA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	76	10,0 / 39,3	21,6 $\pm$ 7,8
LA-Größe [cm <sup>2</sup> ]	76	9,1 / 31,4	17,3 $\pm$ 4,8
RA-LA-Quotient	76	0,55 / 3,52	1,32 $\pm$ 0,59

Tabelle 31: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. CI: Herzindex; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal arterieller Verschlussdruck; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; RA: rechter Vorhof.

Variable	Häufigkeit [n]	Min / Max	Mittelwert $\pm$ SD
mPAP [mm Hg]	73	25,0 / 66,0	39,8 $\pm$ 10,5
PAWP [mm Hg]	70	2,0 / 25,0 *	10,0 $\pm$ 4,8
PVR [l/min]	71	186,0 / 1342,0	564,0 $\pm$ 247,0
HZV [l/min]	73	2,5 / 8,6	4,7 $\pm$ 1,4
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	73	1,5 / 4,3	2,5 $\pm$ 0,6
RA [mm Hg]	72	1,0 / 30,0	9,9 $\pm$ 5,6

\* Da es sich bei der Untergruppe CTEPH um eine präkapilläre Form der PH handelt, ist ein PAWP von höchstens 15 zu erwarten. Auf Grund von Komorbiditäten, beispielsweise Linksherzerkrankungen, kann es zu deutlich höheren PAWP Werten kommen.

### 3.2.6 Borderline PH

Auf Grund der geringen Fallzahl und einer internen unpräzisen Definition des Teilkollektivs Borderline PH und der somit geringen Aussagekraft werden keine weiteren Berechnungen für dieses Teilkollektiv durchgeführt

### 3.2.7 Pulmonale Hypertonie mit multifaktorieller Genese (PH V)

Da die Fallzahl (n=5) und die daraus resultierende Aussagekraft gering sind, erfolgen keine weiteren Berechnungen für dieses Teilkollektiv.

### 3.2.8 Nicht definiert

Auf Grund der Inhomogenität des Teilkollektivs, der geringen Fallzahl (n=4) und der daraus resultierenden geringen Aussagekraft finden keine weiteren Berechnungen für dieses Teilkollektiv statt.

### 3.3 Übersicht über die Vorhofgrößen und den RA-LA-Quotienten der verschiedenen Teilkollektive

In Tabelle 32 sind die Mittelwerte der RA-LA-Quotienten der jeweiligen Teilkollektive dargestellt. Die RA-LA-Quotienten der Teilkollektive PAH, PH III und CTEPH sind signifikant größer als der RA-LA-Quotient des Teilkollektivs „keine PH“ (PAH:  $p < 0,0001$ , PH III:  $p = 0,001$ , CTEPH:  $p = 0,007$ ). Der RA-LA-Quotient des Teilkollektivs PH II ist nicht signifikant different im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“ ( $p = 0,32$ ). Der RA-LA-Quotient des Teilkollektivs PAH ist signifikant kleiner als jener des Teilkollektivs CTEPH ( $p = 0,04$ ). Der RA-LA-Quotient des Teilkollektivs PH II ist signifikant kleiner als der RA-LA-Quotient der Teilkollektive PH III ( $p = 0,04$ ) und CTEPH ( $p < 0,001$ ). Der Mittelwert des RA-LA-Quotient des gepoolten Kollektivs (präPH) aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten ist signifikant größer als der Mittelwert des RA-LA-Quotienten des Teilkollektivs PH II ( $p = 0,02$ ).

Tabelle 32: Übersicht über die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten pro Teilkollektiv/gepooltem Kollektiv bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie; präPH: präkapilläre pulmonale Hypertonie; LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof.

	PH-Patienten	präPH	PAH	PH II	PH III	CTEPH	„keine PH“
Anzahl [n]	399	342	151	52	115	76	147
RA [cm <sup>2</sup> ]	22,1 $\pm$ 8,5	22,6 $\pm$ 7,4	22,5 $\pm$ 8,6	24,5 $\pm$ 7,8	23,5 $\pm$ 8,7	21,6 $\pm$ 7,8	16,2 $\pm$ 6,6
LA [cm <sup>2</sup> ]	20,5 $\pm$ 7,9	19,9 $\pm$ 7,1	20,7 $\pm$ 7,1	26,5 $\pm$ 11,5	20,6 $\pm$ 8,0	17,3 $\pm$ 4,8	17,6 $\pm$ 6,6
RA-LA-Quotient	1,18 $\pm$ 0,59	1,24 $\pm$ 0,77	1,17 $\pm$ 0,51	1,04 $\pm$ 0,47	1,28 $\pm$ 0,79	1,32 $\pm$ 0,59	0,97 $\pm$ 0,43

### 3.4 Vergleich der RA-LA-Quotienten zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im Kollektiv der PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH, PH V)

Im Folgenden werden die Teilkollektive PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V gemeinsam betrachtet und als Kollektiv der PH-Patienten bezeichnet. Es findet sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Größen des rechten und linken Atriums zwischen den verstorbenen und den nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 33). Signifikant ist der Unterschied des RA-LA-Quotienten zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten ( $p=0,02$ ). Verstorbene Patienten weisen einen wesentlich höheren Mittelwert des RA-LA-Quotienten auf. Absolut gesehen ist der RA-LA-Quotient bei den verstorbenen Patienten im Mittel 0,19 größer. Prozentual ist das eine Differenz von 16 %. Grafisch ist dieses in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 33: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), des linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im Kollektiv der PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V), Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus  $p$

	Verstorben Ja/Nein	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	295	22,6 $\pm$ 8,7	0,26
	Ja	104	23,6 $\pm$ 7,3	
LA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	295	21,1 $\pm$ 8,4	0,15
	Ja	104	19,8 $\pm$ 7,2	
RA-LA- Quotient	Nein	295	1,17 $\pm$ 0,55	0,02
	Ja	104	1,36 $\pm$ 0,77	

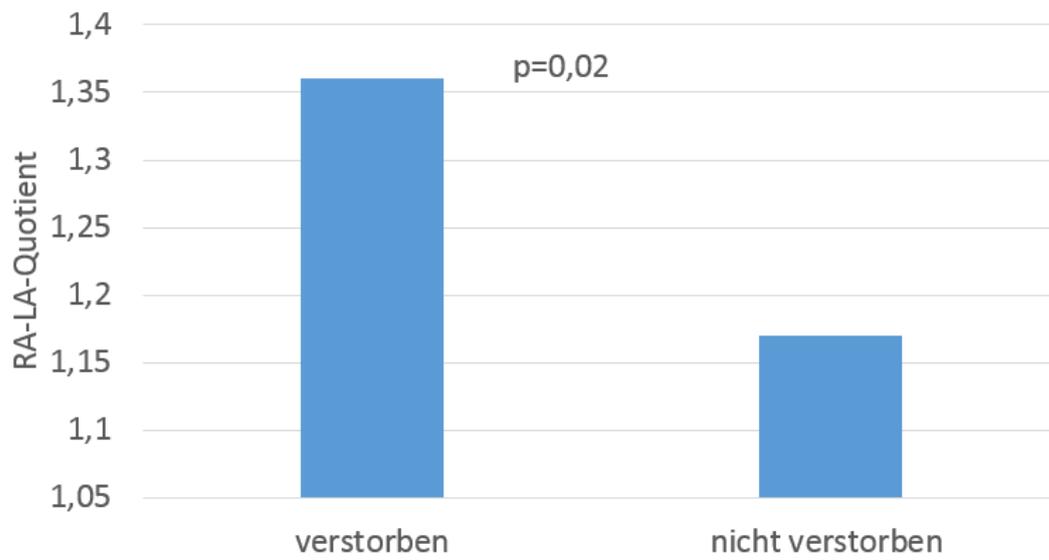


Abbildung 4: RA-LA-Quotient bei verstorbenen/nicht verstorbenen Patienten für das Kollektiv der PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH, PH V). LA: linker Vorhof; PH: pulmonale Hypertonie; RA: rechter Vorhof.

### 3.5 Vergleich der RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im gepoolten Kollektiv der PAH, PH III und CTEPH-Patienten (präPH)

Es werden die Teilkollektive PAH, PH III und CTEPH gemeinsam betrachtet und als Kollektiv präPH bezeichnet. Es findet sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Größen des rechten und linken Atriums zwischen den verstorbenen und den nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 34). Verstorbene Patienten weisen einen signifikant ( $p=0,02$ ) höheren RA-LA-Quotienten in der Echokardiographie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz auf als nicht verstorbene Patienten (Tabelle 34).

Tabelle 34: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im Kollektiv präPH (PAH, PH III, CTEPH), Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus  $p$ .

	Verstorben ja/nein	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA- Größe [cm <sup>2</sup> ]	Nein	245	22,1 $\pm$ 8,9	0,09
	Ja	97	23,9 $\pm$ 7,4	
LA- Größe [cm <sup>2</sup> ]	Nein	245	19,9 $\pm$ 7,1	0,92
	Ja	97	19,8 $\pm$ 7,1	
RA-LA- Quotient	Nein	245	1,19 $\pm$ 0,57	0,02
	Ja	97	1,37 $\pm$ 0,78	

### 3.6 Vergleich der RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in den Teilkollektiven

#### 3.6.1 „Keine PH“

In dem Teilkollektiv „keine PH“ findet sich weder ein signifikanter Unterschied der Vorhofgrößen noch des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 35).

Tabelle 35: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv „keine PH“, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

Variablen	Verstorben Ja/Nein	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	142	16,1 $\pm$ 6,5	0,42
	Ja	5	18,1 $\pm$ 8,9	
LA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	142	17,6 $\pm$ 6,7	0,97
	Ja	5	17,6 $\pm$ 3,8	
RA/LA- Quotient	Nein	142	0,96 $\pm$ 0,43	0,50
	Ja	5	1,09 $\pm$ 0,56	

### 3.6.2 Teilkollektiv PAH

In dem Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie findet sich weder ein signifikanter Unterschied der Vorhofgrößen noch des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 36). Im Trend ist der RA-LA-Quotient der nicht verstorbenen Patienten geringer.

Tabelle 36: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

Variablen	Verstorben Ja/Nein	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	102	21,9 $\pm$ 9,3	0,23
	Ja	49	23,7 $\pm$ 6,8	
LA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	102	20,6 $\pm$ 7,2	0,88
	Ja	49	20,8 $\pm$ 7,1	
RA/LA- Quotient	Nein	102	1,13 $\pm$ 0,47	0,13
	Ja	49	1,26 $\pm$ 0,57	

### 3.6.3 Teilkollektiv PH II

In dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen findet sich weder ein signifikanter Unterschied der Vorhofgrößen noch des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 37). Im Trend ist der RA-LA-Quotient der nicht verstorbenen Patienten geringer.

Tabelle 37: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

Variablen	Verstorben Ja/Nein	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	48	25,0 $\pm$ 7,8	0,24
	Ja	4	20,2 $\pm$ 4,6	
LA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	48	27,3 $\pm$ 11,1	0,09
	Ja	4	17,2 $\pm$ 11,2	
RA/LA- Quotient	Nein	48	0,99 $\pm$ 0,39	0,29
	Ja	4	1,60 $\pm$ 0,94	

### 3.6.4 Teilkollektiv PH III

In dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen findet sich weder ein signifikanter Unterschied der Vorhofgrößen noch des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 38). Im Trend ist der RA-LA-Quotient der nicht verstorbenen Patienten geringer.

Tabelle 38: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

Variablen	Verstorben Ja/Nein	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	84	23,2 $\pm$ 8,8	0,52
	Ja	31	24,3 $\pm$ 7,9	
LA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	84	20,9 $\pm$ 8,0	0,53
	Ja	31	19,8 $\pm$ 7,9	
RA/LA- Quotient	Nein	84	1,22 $\pm$ 0,67	0,21
	Ja	31	1,47 $\pm$ 1,03	

### 3.6.5 Teilkollektiv CTEPH

In dem Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie findet sich weder ein signifikanter Unterschied der Vorhofgrößen noch des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (Tabelle 39). Im Trend ist der RA-LA-Quotient der nicht verstorbenen Patienten geringer.

Tabelle 39: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

Variable	Verstorben Ja/Nein	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	59	21,1 $\pm$ 7,8	0,27
	Ja	17	23,5 $\pm$ 8,3	
LA- Größe Echo [cm <sup>2</sup> ]	Nein	59	17,4 $\pm$ 4,7	0,78
	Ja	17	17,0 $\pm$ 5,3	
RA/LA- Quotient	Nein	59	1,28 $\pm$ 0,53	0,26
	Ja	17	1,50 $\pm$ 0,76	

Zusammengefasst weist die Gruppe der verstorbenen Patienten der untersuchten Teilkollektive einen im Trend höheren RA-LA-Quotienten auf, dabei handelt es sich nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied. Indes findet sich ein signifikant höherer RA-LA-Quotient bei den verstorbenen im Gegensatz zu den nicht verstorbenen Patienten sowohl im Gesamtkollektiv der PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH, PH V) als auch in dem gepoolten Kollektiv der Formen der präkapillären PH (PAH, PH III und CTEPH-Patienten).

### 3.7 Überleben des Kollektivs aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH-V-Patienten) in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten

Bei einem Cut-off-Wert von 0,9 tritt kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens in dem Kollektiv aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH-V-Patienten) auf (Tabelle 40).

Bei einem Wert des RA-LA-Quotienten größer als 1,2 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigen Patienten aus dem Kollektiv von PH-Patienten ein weiteres mittleres Überleben von 33 Monaten. Demgegenüber findet sich bei Patienten mit einem Wert des RA-LA-Quotienten kleiner gleich 1,2 ein längeres mittleres Überleben von  $41 \pm 33$  Monaten (Tabelle 40). Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,02$ ).

Tabelle 40: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$  und  $\leq / > 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Kollektiv aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH V-Patienten), Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

	Cut-off-Wert	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD [Monate]	p-Wert
Mittleres Überleben	$\leq 0,9$	132	$38,7 \pm 25,7$	0,69
	$> 0,9$	267	$37,5 \pm 34,1$	
	$\leq 1,2$	249	$40,6 \pm 33,3$	0,02
	$> 1,2$	150	$33,5 \pm 28,1$	

### 3.8 Überleben der Patienten des gepoolten Kollektivs aus PAH-, PH III- und CTEPH-Patienten (präPH) in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten

Bei einem Cut-off-Wert von 0,9 tritt kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens in dem gepoolten Kollektiv aus Patienten mit einer PAH, PH III oder einer CTEPH auf (Tabelle 41).

Bei einem Wert des RA-LA-Quotienten größer als 1,2 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigen Patienten aus dem gepoolten Kollektiv von PAH, PH III und CTEPH-Patienten ein weiteres mittleres Überleben von 33 Monaten. Demgegenüber findet sich bei Patienten mit einem Wert des RA-LA-Quotienten kleiner gleich 1,2 ein längeres mittleres Überleben von  $42 \pm 35$  Monaten (Tabelle 41). Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,01$ ).

Tabelle 41: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$  und  $\leq / > 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten (präPH), Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

	Cut-off-Wert	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD [Monate]	p-Wert
Mittleres Überleben	$\leq 0,9$	105	$39,1 \pm 26,2$	0,87
	$> 0,9$	237	$38,6 \pm 35,1$	
	$\leq 1,2$	207	$42,2 \pm 35,0$	0,01
	$> 1,2$	135	$33,3 \pm 27,8$	

### 3.9 Überleben der Patienten in den Teilkollektiven in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten

#### *Teilkollektiv PAH*

Bei einem Cut-off-Wert von 0,9 zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens (Tabelle 42).

Bei einem RA-LA-Quotienten größer als 1,2 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz weisen Patienten mit PAH ein weiteres mittleres Überleben von  $33 \pm 23$  Monaten auf. Demgegenüber findet sich bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie mit einem RA-LA-Quotienten kleiner gleich 1,2 ein mittleres Überleben von  $51 \pm 43$  Monaten (Tabelle 42). Der Unterschied ist hoch signifikant ( $p=0,001$ ). Grafisch ist dies in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 42: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$  und  $\leq / > 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

	Cut-off-Wert	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD [Monate]	p-Wert
Mittleres Überleben	$\leq 0,9$	56	$45,6 \pm 28,1$	0,80
	$> 0,9$	95	$43,9 \pm 42,9$	
	$\leq 1,2$	96	$51,4 \pm 42,9$	0,001
	$> 1,2$	55	$32,6 \pm 23,3$	

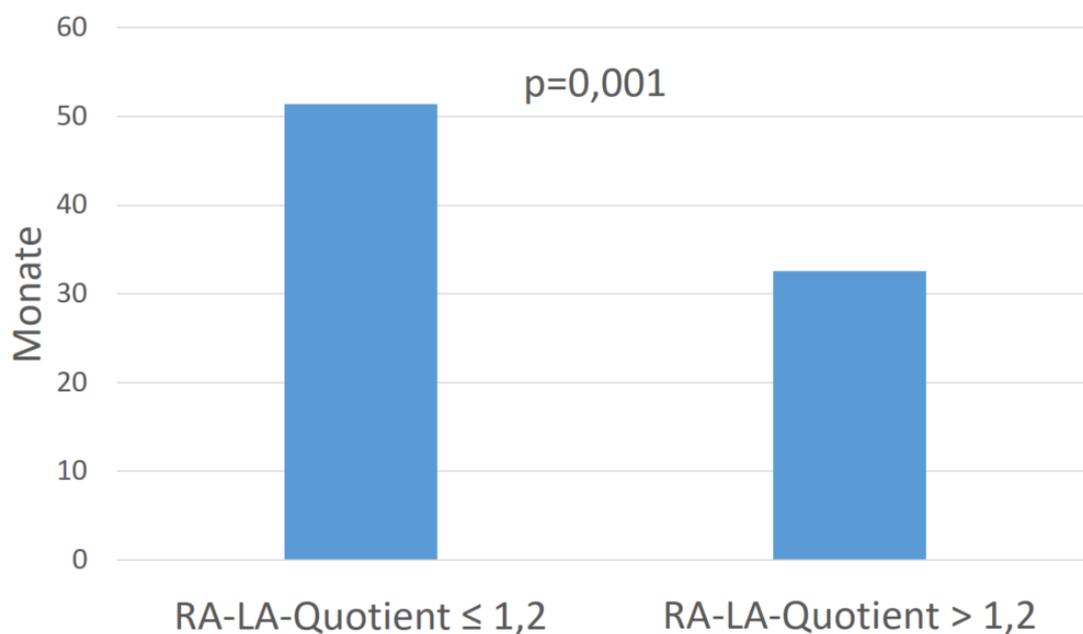


Abbildung 5: Mittleres Überleben der Patienten des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten  $\leq / > 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz. RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof.

#### *Teilkollektiv PH II*

Weder bei einem Cut-off-Wert von 0,9 noch von 1,2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens (Tabelle 43). Im Trend ist bei Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  ein längeres Überleben zu verzeichnen.

Tabelle 43: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs Pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$  und  $\leq / > 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

	Cut-off-Wert	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD [Monate]	p-Wert
Mittleres Überleben	$\leq 0,9$	25	$38,0 \pm 25,0$	0,38
	$> 0,9$	27	$31,9 \pm 25,7$	
	$\leq 1,2$	39	$33,3 \pm SD$	0,46
	$> 1,2$	13	$39,5 \pm SD$	

*Teilkollektiv PH III*

Weder bei einem Cut-off-Wert von 0,9 noch von 1,2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens der Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie in Folge einer Lungenerkrankung (Tabelle 44). Im Trend überleben Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  ein länger.

Tabelle 44: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$  und  $\leq / > 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

	Cut-off-Wert	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD [Monate]	p-Wert
Mittleres Überleben	$\leq 0,9$	32	$35,9 \pm 23,4$	0,05
	$> 0,9$	83	$28,3 \pm 16,8$	
	$\leq 1,2$	74	$31,9 \pm 19,5$	0,26
	$> 1,2$	41	$27,8 \pm 18,3$	

*Teilkollektiv CTEPH*

Bei einem RA-LA-Quotienten von größer als 0,9 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigen Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ein weiteres mittleres Überleben von  $44 \pm 37$  Monaten. Demgegenüber findet sich bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  ein mittleres Überleben von  $24 \pm 17$  Monaten (Tabelle 45). Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,03$ ). In Abbildung 6 ist dieses graphisch dargestellt.

Bei einem Cut-off-Wert von 1,2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens (Tabelle 45).

Tabelle 45: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$  und  $\leq / > 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanzniveaus p.

	Cut-off-Wert	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD [Monate]	p-Wert
Mittleres Überleben	$\leq 0,9$	17	$24,0 \pm 17,0$	0,03
	$> 0,9$	59	$44,2 \pm 37,3$	
	$\leq 1,2$	37	$39,2 \pm 30,6$	0,89
	$> 1,2$	39	$40,2 \pm 38,5$	

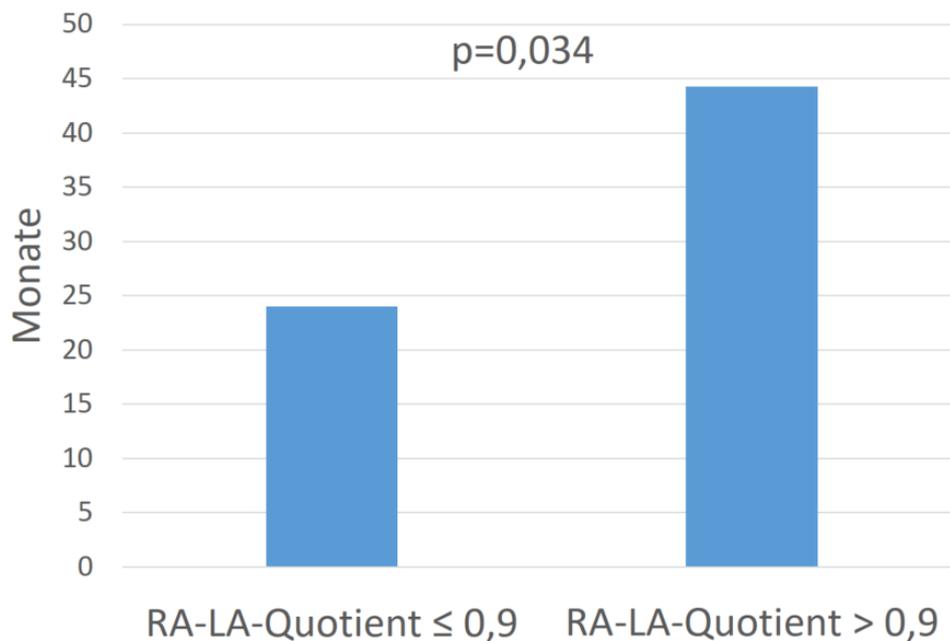


Abbildung 6: Mittleres Überleben in Monaten der Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten  $\leq$  /  $>$  0,9 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof.

Für das Teilkollektiv CTEPH wird außerdem der Cut-off-Wert 0,8 betrachtet. Bei einem RA-LA-Quotienten von größer als 0,8 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigen Patienten mit CTEPH ein weiteres mittleres Überleben von  $44 \pm 36$  Monaten. Demgegenüber findet sich bei CTEPH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten kleiner gleich 0,8 ein mittleres Überleben von  $17 \pm 12$  Monaten (Tabelle 46). Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,01$ ).

Tabelle 46: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten  $\leq$  /  $>$  0,8 zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz, Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p.

	Cut-off-Wert	Häufigkeit [n]	Mittelwert $\pm$ SD [Monate]	p-Wert
Mittleres Überleben	$\leq 0,8$	11	$16,8 \pm 11,7$	0,01
	$> 0,8$	65	$43,6 \pm 35,9$	

Für die Teilkollektive PAH und CTEPH ist ein Zusammenhang zwischen der Höhe des RALA-Quotienten und dem mittlerem Überleben belegbar. Für das Teilkollektiv PH III lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Es zeigt sich bei diesen Patienten die Tendenz, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  ein längeres Überleben haben.

Da für das Teilkollektiv PH II kein signifikanter Unterschied des Überlebens in Abhängigkeit vom RA-LA-Quotienten festgestellt werden kann, werden keine weiteren Ergebnisse für das Teilkollektiv PH II dargestellt.

In dem gepoolten Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten findet sich ein Zusammenhang zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und dem mittleren Überleben. Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  haben ein signifikant längeres Überleben in Monaten.

### 3.10 Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten der Teilkollektive in Abhängigkeit vom RA-LA-Quotienten

#### 3.10.1 Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit PAH in Abhängigkeit von einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 1,2$

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit eines Cut-off-Wertes von  $\leq 1,2$  versus  $> 1,2$  des RA-LA-Quotienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigt im Kollektiv der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie für Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Es werden 96 Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  abgebildet und 55 Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$ . In der Gruppe mit dem geringeren RA-LA-Quotienten sind 16 Patienten, in der anderen Gruppe 18 Patienten verstorben.

Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $\leq 1,2$  haben nach 36 Monaten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (83,3 %) als Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $> 1,2$  (67,3%) (Abbildung 7). Der Log-rank-Index beträgt 0,012.

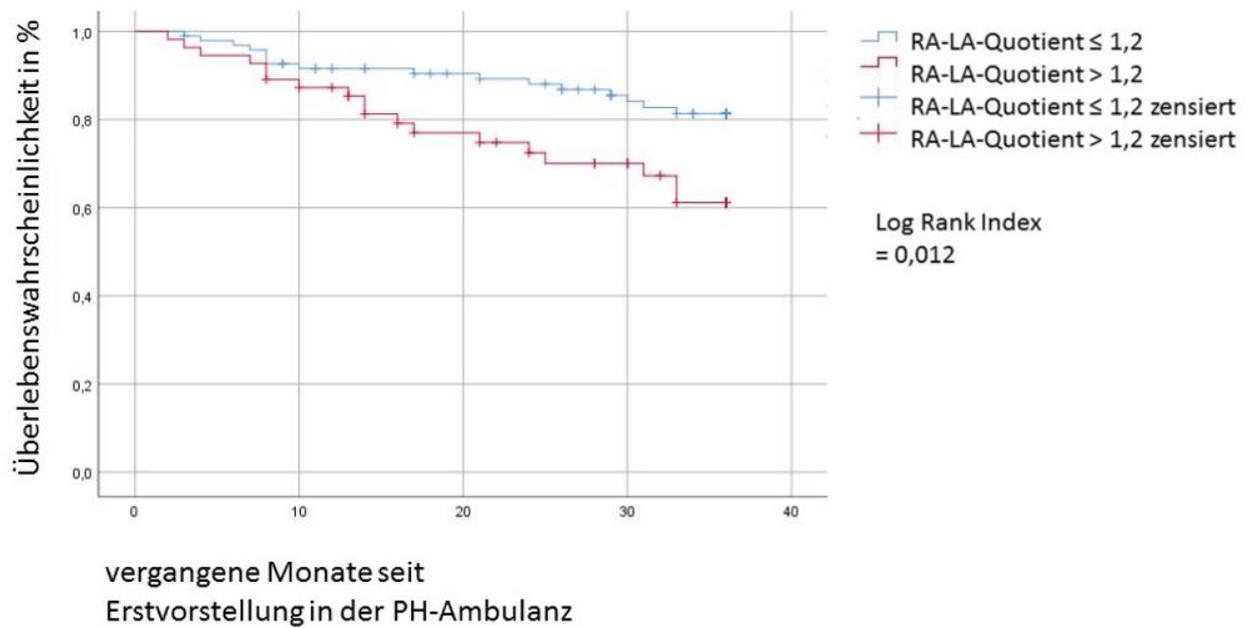


Abbildung 7: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Teilkollektiv Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert  $>/\leq 1,2$ . RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof.

### 3.10.2 Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Lungenhochdruck in Folge von Lungenerkrankungen in Abhängigkeit von einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit eines Cut-off-Werts von  $\leq 0,9$  versus  $> 0,9$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigt im Kollektiv der Patienten mit Lungenhochdruck in Folge von Lungenerkrankungen für Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  eine im Trend, aber nicht signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Es werden 32 Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  und 83 Patienten mit einem RA-LA-Quotient von  $> 0,9$  abgebildet.

In der Gruppe mit dem geringeren RA-LA-Quotienten sind 4 Patienten, in der anderen Gruppe 23 Patienten verstorben.

Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  haben nach 36 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 84,8 %. Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $> 0,9$  haben nach 36 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 66,7 % (Abbildung 8). Der Log-rank-Index beträgt für diese Kaplan-Meier-Schätzung 0,083. Somit ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der zwei Gruppen (RA-LA-Quotient  $\leq / > 0,9$ ) nicht als signifikant unterschiedlich anzusehen.

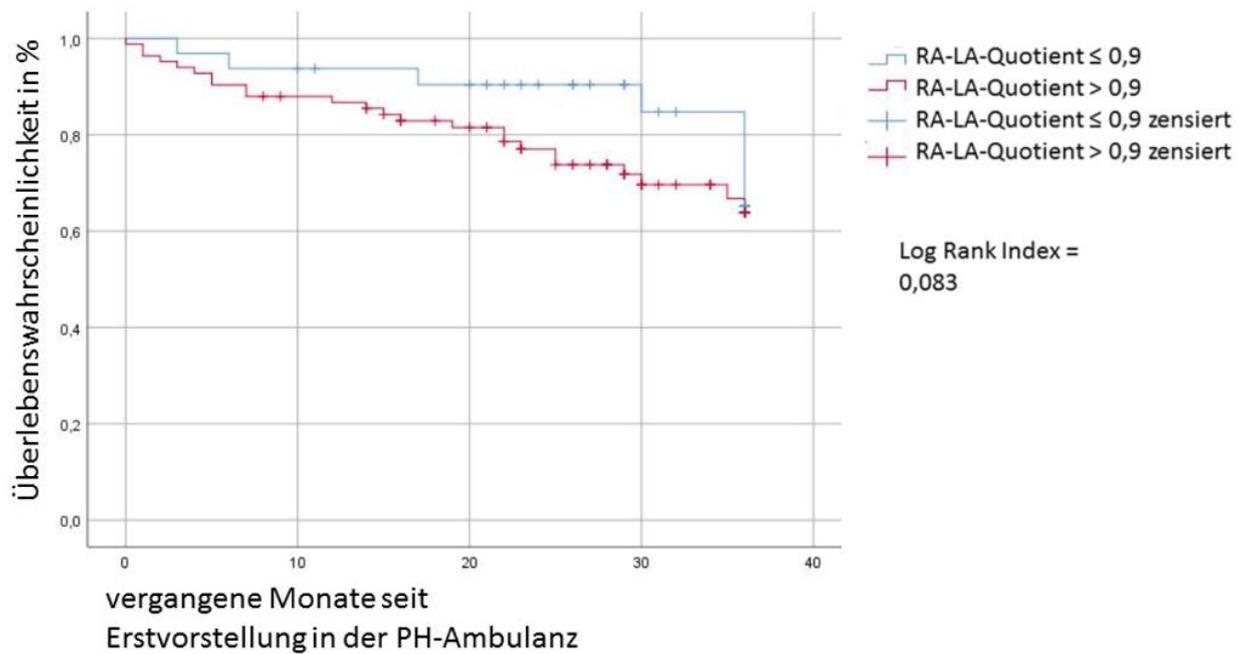


Abbildung 8: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert  $\geq 0,9$ . RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof.

### 3.10.3 Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit CTEPH in Abhängigkeit von einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit eines Cut-off-Wertes von  $\leq 0,9$  versus  $> 0,9$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigt im Kollektiv der Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie für Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 0,9$  eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Es werden 17 Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $\leq 0,9$  und 59 Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $> 0,9$  abgebildet. In der Patientengruppe mit dem geringeren RA-LA-Quotienten verstarben 4 Patienten, in der anderen Gruppe verstarben 8 Patienten. Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $\leq 0,9$  zeigen nach 36 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 54,2 %, Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $> 0,9$  nach 36 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 83,8 %. Der Log-rank-Index beträgt für diese Schätzung 0,128; somit ist das Ergebnis nicht als signifikant anzusehen.

### 3.10.4 Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit CTEPH in Abhängigkeit von einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,8$

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit eines Cut-off-Wertes von  $\leq 0,8$  versus  $> 0,8$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigt im Kollektiv der Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie für Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 0,8$  eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Es werden 11 Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $\leq 0,8$  und 65 Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $> 0,8$  abgebildet. In der Patientengruppe mit dem geringeren RA-LA-Quotienten verstarben 3 Patienten, in der anderen Gruppe verstarben 9 Patienten. Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $\leq 0,8$  zeigen nach 36 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 70,0 %, Patienten mit einem RA-LA-Quotient  $> 0,8$  nach 36 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 82,8 % (Abbildung 9). Der Log-rank-Index für diese Kaplan-Meier-Schätzung beträgt 0,045. Dies bedeutet, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der zwei Gruppen (RA-LA-Quotient  $> / \leq 0,8$ ) als signifikant unterschiedlich anzusehen ist. Für das Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie gibt es einen

signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit hinsichtlich des Cut-off-Wertes für den RA-LA-Quotienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz.

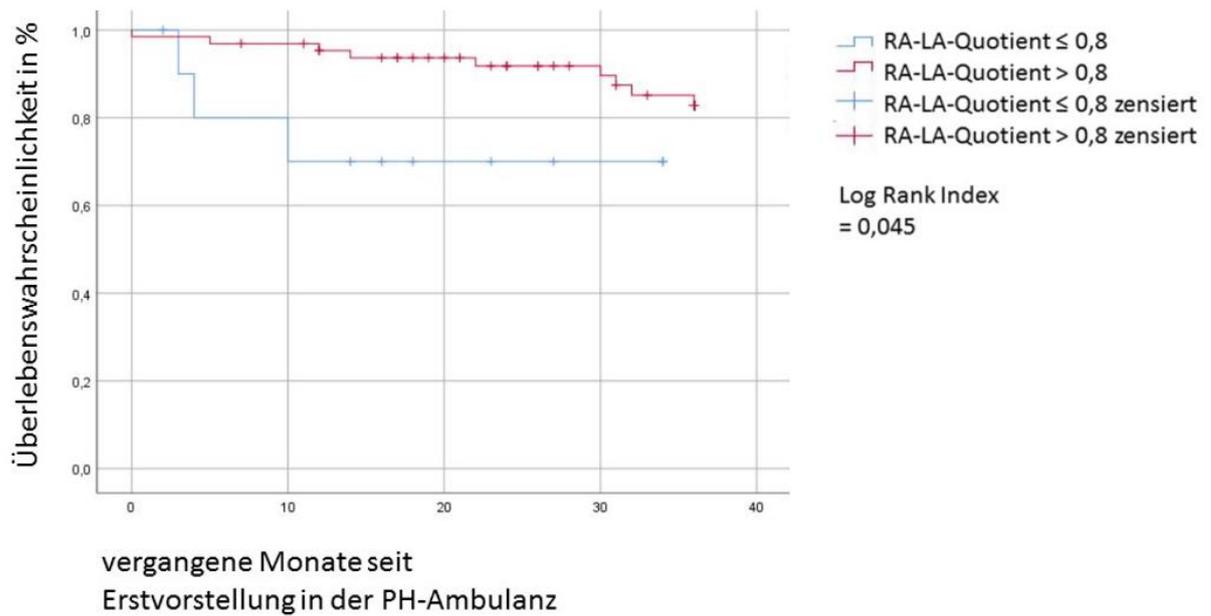


Abbildung 9: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert  $>/\leq 0,8$ . RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof.

### 3.10.5 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für das Kollektiv aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH V-Patienten) in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten bei einem Cut-off-Wert von $\geq/\leq 1,2$

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit eines Cut-off-Wertes von  $\leq 1,2$  versus  $> 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigt für das Kollektiv aus PH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (76,7%) als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  (69,3%). Der Log-rank-Index beträgt 0,028 (Abbildung 10). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der zwei Gruppen (RA-LA-Quotient  $\geq/\leq 1,2$ ) ist als signifikant unterschiedlich anzusehen.

Es werden 249 Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  abgebildet und 150 Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$ . In der Gruppe mit dem geringeren RA-LA-Quotienten sind 58 Patienten, in der anderen Gruppe 46 Patienten verstorben.

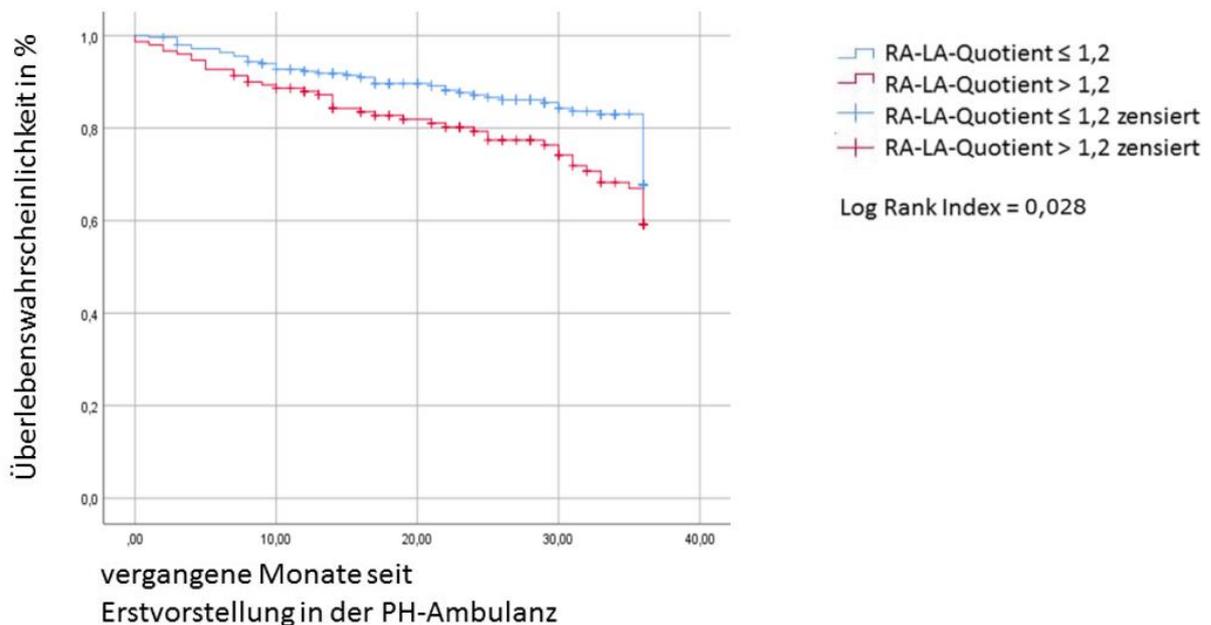


Abbildung 10: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Kollektiv aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH V-Patienten) nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert  $\geq/\leq 1,2$ . RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof.

### 3.10.6 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten bei einem Cut-off-Wert von $\geq 1,2$

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit eines Cut-off-Wertes von  $\leq 1,2$  versus  $> 1,2$  zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz zeigt für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten für Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (74,4%) als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  (67,4%). Der Log-rank-Index beträgt 0,046 (Abbildung 11). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der zwei Gruppen (RA-LA-Quotient  $\geq 1,2$ ) ist als signifikant unterschiedlich anzusehen.

Es werden 207 Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  abgebildet und 135 Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$ . In der Gruppe mit dem geringeren RA-LA-Quotienten sind 53 Patienten, in der anderen Gruppe 44 Patienten verstorben.

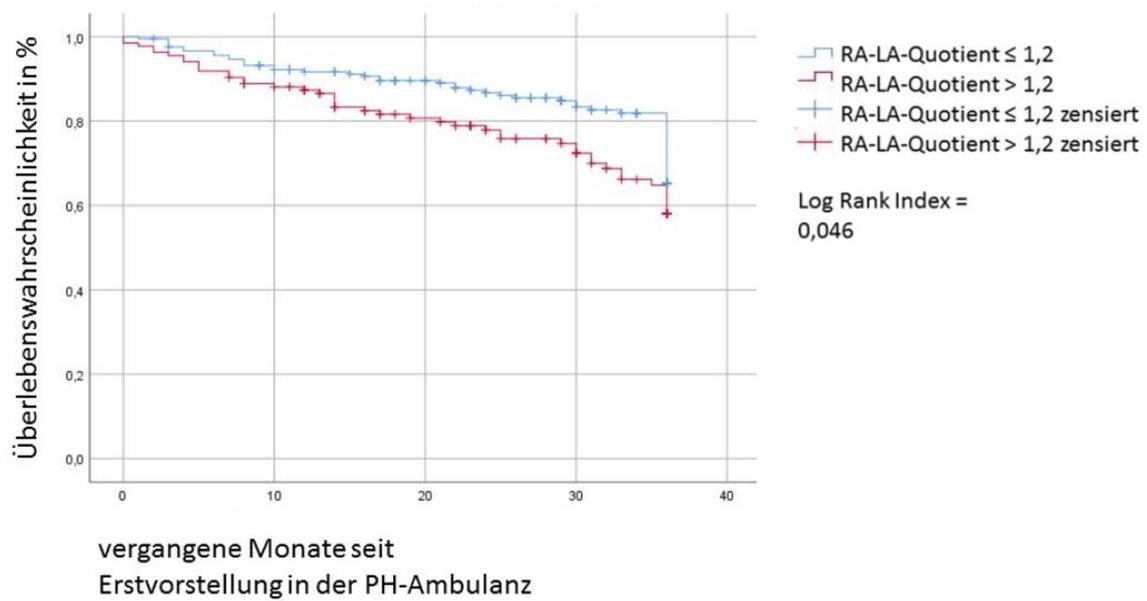


Abbildung 11: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert  $> \leq 1,2$ . RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof.

### 3.11 Zusammenhang zwischen dem RA-LA-Quotienten und Parametern der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamischen und laborchemischen Parametern in den einzelnen Teilkollektiven

3.11.1 Teilkollektiv PAH: Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und Parametern der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamischen und laborchemischen Parametern bei einem Cut-off-Wert von  $>/\leq 1,2$

Tabelle 47: Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten  $\leq / > 1,2$ , Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p. AaDO<sub>2</sub>: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CI: Herzindex; EQCO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Sauerstoff; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; BNP: brain natriuretic Peptid; VO<sub>2</sub>-Peak: maximal erreichte O<sub>2</sub>-Aufnahme während der Untersuchung.

Parameter	> 1,2 [n]	$\leq 1,2$ [n]	p-Wert
Gehstrecke [m]	282 $\pm$ 125 [53]	347 $\pm$ 119 [88]	<0,001
VO <sub>2</sub> -Peak [% v. Soll]	59,1 $\pm$ 18,5 [43]	75,8 $\pm$ 18,9 [70]	<0,001
mPAP [mm Hg]	45,4 $\pm$ 9,5 [50]	35,7 $\pm$ 9,6 [87]	<0,001
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,4 $\pm$ 0,57 [50]	2,8 $\pm$ 0,66 [86]	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	3930,2 $\pm$ 5849,6 [45]	2062,9 $\pm$ 4516,8 [71]	0,06
EQ O <sub>2</sub>	38,6 $\pm$ 10,6 [39]	31,3 $\pm$ 6,7 [68]	<0,001
EQ CO <sub>2</sub>	44,2 $\pm$ 10,9 [39]	36,9 $\pm$ 6,9 [69]	<0,001
AaDO <sub>2</sub>	52,6 $\pm$ 27,2 [43]	40,4 $\pm$ 23,4 [68]	0,01

Tabelle 47 bietet einen Überblick über Parameter der funktionellen Kapazität und hämodynamische Parameter, sowie laborchemischer Parameter für das Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie, aufgliedert in zwei Teilgruppen anhand des RA-LA-Quotienten.

Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  präsentieren sich mit einer signifikant höheren Gehstrecke als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  ( $p < 0,001$ ). Sie haben zudem eine signifikant höhere maximale Sauerstoffaufnahme in der

Spiroergometrie als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  ( $p < 0,001$ ). Der pulmonal-arterielle Mitteldruck ist signifikant geringer ( $p < 0,001$ ) bei Patienten mit einem RA-LA-Quotienten von  $\leq 1,2$ .

Patienten mit einem RA-LA-Quotienten von  $\leq 1,2$  präsentieren sich mit einem signifikant höheren Herzindex als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  ( $p < 0,001$ ). Die Atemäquivalente für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid (EQ O<sub>2</sub> und EQ CO<sub>2</sub>) sind jeweils signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Die alveolär-arterielle Sauerstoff-Differenz (AaDO<sub>2</sub>) ist ebenfalls bei Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  signifikant niedriger ( $p = 0,01$ ).

Bezüglich des NT-proBNP-Spiegels gibt es keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 47).

3.11.2 Teilkollektiv PH III: Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern bei einem Cut-off-Wert von  $>/\leq 1,2$

Tabelle 48: Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankungen bei einem RA-LA-Quotienten  $\leq / > 1,2$ , Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p. AaDO<sub>2</sub>: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CI: Herzindex; EQCO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Sauerstoff; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; BNP: brain natriuretic Peptid; VO<sub>2</sub>-Peak: maximal erreichte O<sub>2</sub>-Aufnahme während der Untersuchung.

Parameter	$> 1,2$ [n]	$\leq 1,2$ [n]	p-Wert
Gehstrecke [m]	269 $\pm$ 113 [40]	288 $\pm$ 110 [73]	0,37
VO <sub>2</sub> -Peak [% v. Soll]	61,5 $\pm$ 18,9 [28]	65,6 $\pm$ 19,1 [54]	0,35
mPAP [mm Hg]	40,1 $\pm$ 10,7 [40]	34,6 $\pm$ 9,8 [68]	0,01
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,7 $\pm$ 0,7 [40]	2,8 $\pm$ 0,6 [66]	0,26
NT-proBNP [pg/ml]	2579,1 $\pm$ 2358,8 [35]	1381,7 $\pm$ 1677,3 [65]	<0,001
EQ O <sub>2</sub>	28,9 $\pm$ 8,4 [19]	29,9 $\pm$ 7,4 [42]	0,65
EQ CO <sub>2</sub>	33,7 $\pm$ 10,7 [20]	35,3 $\pm$ 8,4 [42]	0,51
AaDO <sub>2</sub> [mm Hg]	50,2 $\pm$ 28,4 [28]	38,3 $\pm$ 17,8 [53]	0,02

Tabelle 48 bietet einen Überblick über Parameter der funktionellen Kapazität und hämodynamische Parameter, sowie laborchemischer Parameter für das Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankungen, aufgegliedert in zwei Teilgruppen anhand des RA-LA-Quotienten. Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 1,2$  haben einen signifikant niedrigeren pulmonal-arteriellen Mitteldruck (p=0,01), einen signifikant niedrigeren NT-proBNP-Spiegel (p<0,001) und eine signifikant geringere alveolär-arterielle Sauerstoff-Differenz (p=0,02) als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$ .

Bezüglich der Gehstrecke, der maximalen Sauerstoffaufnahme, des Herzindex, der Äquivalente für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid liegt kein signifikanter Unterschied vor (Tabelle 48).

3.11.3 Teilkollektiv PH III: Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern bei einem Cut-off-Wert von  $>/\leq 0,9$

Tabelle 49: Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankungen bei einem RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$ , Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p. AaDO<sub>2</sub>: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CI: Herzindex; EQCO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Sauerstoff; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; BNP: brain natriuretic Peptid; VO<sub>2</sub>-Peak: maximal erreichte O<sub>2</sub>-Aufnahme während der Untersuchung.

Parameter	$> 0,9$ [n]	$\leq 0,9$ [n]	p-Wert
Gehstrecke [m]	278 $\pm$ 110 [81]	291 $\pm$ 117 [32]	0,58
VO <sub>2</sub> -Peak [% v. Soll]	63,7 $\pm$ 18,1 [60]	65,5 $\pm$ 21,7 [22]	0,72
mPAP [mm Hg]	37,7 $\pm$ 10,9 [80]	33,6 $\pm$ 8,5 [28]	0,05
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,7 $\pm$ 0,7 [80]	3,0 $\pm$ 0,6 [26]	0,01
NT-proBNP [pg/ml]	2103,6 $\pm$ 2168,3 [76]	841,8 $\pm$ 936,7 [24]	0,01
EQ O <sub>2</sub>	29,9 $\pm$ 8,5 [44]	28,7 $\pm$ 5,2 [17]	0,59
EQ CO <sub>2</sub>	34,8 $\pm$ 9,8 [45]	34,8 $\pm$ 7,1 [17]	0,99
AaDO <sub>2</sub> [mm Hg]	37,8 $\pm$ 18,7 [21]	44,0 $\pm$ 23,7 [60]	0,28

Tabelle 49 bietet einen Überblick über Parameter der funktionellen Kapazität und hämodynamische Parameter, sowie laborchemischer Parameter für das Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankungen, aufgliedert in zwei Teilgruppen anhand des RA-LA-Quotienten.

Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  haben einen signifikant niedrigeren NT-proBNP-Spiegel (p=0,01) und einen signifikant höheren Herzindex (p=0,01) als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 0,9$ .

Bezüglich der Gehstrecke, des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks, der maximalen Sauerstoffaufnahme, der Äquivalente für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid und der alveolär-arteriellen Sauerstoffdifferenz gibt es keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 49).

3.11.4 Teilkollektiv CTEPH: Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern bei einem Cut-off-Wert von  $>/\leq 0,9$

Tabelle 50: Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,9$ , Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p. AaDO<sub>2</sub>: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CI: Herzindex; EQCO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Sauerstoff; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; BNP: brain natriuretic Peptid; VO<sub>2</sub>-Peak: maximal erreichte O<sub>2</sub>-Aufnahme während der Untersuchung.

Parameter	$> 0,9$ [n]	$\leq 0,9$ [n]	p-Wert
Gehstrecke [m]	321 $\pm$ 128 [57]	329 $\pm$ 131 [17]	0,83
VO <sub>2</sub> -Peak [% v. Soll]	65,6 $\pm$ 18,2 [44]	76,0 $\pm$ 23,1 [15]	0,08
mPAP [mm Hg]	41,6 $\pm$ 10,6 [56]	33,7 $\pm$ 7,7 [17]	0,01
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,3 $\pm$ 0,55 [56]	2,9 $\pm$ 0,66 [17]	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	3145,1 $\pm$ 3999,6 [52]	524,0 $\pm$ 787,0 [14]	0,01
EQ O <sub>2</sub>	37,9 $\pm$ 9,4 [42]	32,4 $\pm$ 5,7 [14]	0,04
EQ CO <sub>2</sub>	46,9 $\pm$ 11,5 [42]	38,1 $\pm$ 6,4 [14]	<0,001
AaDO <sub>2</sub> [mm Hg]	47,2 $\pm$ 15,6 [43]	36,7 $\pm$ 15,9 [15]	0,03

Tabelle 50 bietet einen Überblick über Parameter der funktionellen Kapazität und hämodynamische Parameter, sowie laborchemischer Parameter für das Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, aufgliedert in zwei Teilgruppen anhand des RA-LA-Quotienten.

Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  haben einen signifikant niedrigeren pulmonal-arteriellen Mitteldruck (p=0,01), einen signifikant niedrigeren NT-proBNP-Spiegel (p=0,01) und einen signifikant höheren Herzindex (p<0,001) als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 0,9$ . Die Äquivalente für Sauerstoff (p=0,04) und Kohlenstoffdioxid (p<0,001) sowie die alveolär-arterielle Sauerstoff-Differenz (p=0,03) sind ebenfalls signifikant niedriger.

Bezüglich der Gehstrecke und der maximalen Sauerstoffaufnahme gibt es keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 50).

### 3.11.5 Teilkollektiv CTEPH: Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern bei einem Cut-off-Wert von $>/\leq 0,8$

Tabelle 51: Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten  $\leq / > 0,8$ , Darstellung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie des Signifikanz-Niveaus p. AaDO<sub>2</sub>: alveolar-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; CI: Herzindex; EQCO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Sauerstoff; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; BNP: brain natriuretic Peptid; VO<sub>2</sub>-Peak: maximal erreichte O<sub>2</sub>-Aufnahme während der Untersuchung.

Parameter	$> 0,8$ [n]	$\leq 0,8$ [n]	p-Wert
Gehstrecke [m]	322 $\pm$ 125 [63]	330 $\pm$ 149 [11]	0,84
VO <sub>2</sub> -Peak [% v. Soll]	67,1 $\pm$ 19,9 [49]	74,1 $\pm$ 19,4 [10]	0,31
mPAP [mm Hg]	41,2 $\pm$ 10,6 [62]	31,7 $\pm$ 4,6 [11]	0,01
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,4 $\pm$ 0,56 [62]	2,9 $\pm$ 0,74 [11]	0,01
NT-proBNP [pg/ml]	2923,3 $\pm$ 3896,4 [57]	472,6 $\pm$ 594,3 [9]	<0,001
EQ O <sub>2</sub>	37,4 $\pm$ 9,2 [46]	32,5 $\pm$ 5,7 [10]	0,04
EQ CO <sub>2</sub>	46,3 $\pm$ 11,4 [46]	37,6 $\pm$ 6,4 [10]	0,02
AaDO <sub>2</sub> [mm Hg]	45,7 $\pm$ 15,6 [48]	38,4 $\pm$ 18,6 [10]	0,19

Tabelle 51 bietet einen Überblick über Parameter der funktionellen Kapazität und hämodynamische Parameter, sowie laborchemischer Parameter für das Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, aufgliedert in zwei Teilgruppen anhand des RA-LA-Quotienten.

Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,8$  haben einen signifikant niedrigeren pulmonal-arteriellen Mitteldruck (p=0,01), einen signifikant geringeren NT-proBNP-Spiegel (p<0,001) und einen signifikant größeren Herzindex (p=0,01) als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 0,8$ .

Die Äquivalente für Sauerstoff (p=0,04) und Kohlenstoffdioxid (p=0,02) sind ebenfalls signifikant geringer.

Bezüglich der Gehstrecke, der alveolär-arteriellen Sauerstoff-Differenz und der maximalen Sauerstoffaufnahme ist kein signifikanter Unterschied ermittelbar (Tabelle 51).

### 3.12 Vergleich der Daten der Teilkollektive aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus anderen Registern

3.12.1 Vergleich der Daten des Teilkollektivs der Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem REVEAL, COMPERA und Gießener Register

Tabelle 52 zeigt einen Überblick über Alter, Geschlechterverteilung, WHO-Funktionsklassen und pulmonal-arteriellen Mitteldruck für das Teilkollektiv der Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg, dem PH-Register aus Gießen und dem REVEAL und COMPERA Register. Im Vergleich zum Gießener PAH-Teilkollektiv sind die PAH-Patienten aus Würzburg bei Erstvorstellung älter und weisen einen geringeren pulmonal-arteriellen Mitteldruck auf. Der Frauenanteil aller Register ist ähnlich. Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg weisen zu einem geringeren Prozentsatz die WHO-Funktionsklasse IV auf als die Patienten der anderen Register.

Tabelle 52: Vergleich des PAH-Kollektivs aus der Missioklinik mit Daten aus dem REVEAL, COMPERA und Gießener Register. m-PAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

	REVEAL Register [73]	COMPERA Register [74]	PAH-Kollektiv aus Gießen [78]	PAH-Kollektiv aus Würzburg
Alter bei Erstvorstellung [Jahren]	53	68	51	68
Frauenanteil [%]	80	64	65	74
WHO-Funktionsklasse III [%]	61	73	59	67
WHO-Funktionsklasse IV [%]	12	14	22	3
mPAP [mm Hg]	51	44	51	40

### 3.12.2 Vergleich der Daten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem Gießener Register

Das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg wird mit dem entsprechenden Teilkollektiv aus dem großen PH-Register aus Gießen verglichen. Das Gießener Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen inkludiert mit 307 Patienten deutlich mehr Patienten als das Teilkollektiv aus Würzburg. Tabelle 53 zeigt einen Überblick über das durchschnittliche Alter, die Geschlechterverteilung, die durchschnittliche Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, den Sauerstoffpartialdruck nach dem 6-Minuten-Gehtest und den pulmonal-arteriellen Mitteldruck für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg und dem PH-Register aus Gießen.

Die Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen sowohl aus Gießen als auch aus Würzburg weisen ein ähnliches Alter bei Erstvorstellung, eine ähnliche Gehstrecke, einen fast identischen Sauerstoffpartialdruck nach Belastung und einen vergleichbaren pulmonal-arteriellen Mitteldruck im Rechtsherzkatheter auf.

Tabelle 53: Vergleich des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen aus der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem Gießener Register. 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck.

	PH II-Kollektiv aus Gießen [78] [n=307]	PH II-Kollektiv aus Würzburg [n=52]
Alter bei Erstvorstellung [Jahren]	67	71
Frauenanteil [%]	60	65
Gehstrecke im 6-MWT [m]	302	310
mPAP [mm Hg]	34	39
Sauerstoffpartialdruck nach 6-MWT [mm Hg]	71	73

### 3.12.3 Vergleich der Daten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem Gießener Register

Das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg wird mit dem entsprechenden Teilkollektiv aus dem großen PH-Register aus Gießen verglichen. Das Gießener Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen inkludiert mit 546 Patienten mehr als viermal so viele Patienten wie das Teilkollektiv aus Würzburg.

Tabelle 54 zeigt einen Überblick über das durchschnittliche Alter, die Geschlechterverteilung, die durchschnittliche Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, den Sauerstoffpartialdruck nach dem 6-Minuten-Gehtest und den pulmonal-arteriellen Mitteldruck für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg und dem PH-Register aus Gießen. Hinsichtlich des durchschnittlichen Alters bei Erstvorstellung und der Geschlechterverteilung zeigt sich eine Differenz zwischen den beiden Registern. Die Werte des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks im Rechtsherzkatheter, der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und des Sauerstoffpartialdrucks nach Belastung zeigen sich keine großen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Tabelle 54: Vergleich des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem Gießener Register. 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck.

	PH III-Kollektiv aus Gießen [78] [n=546]	PH III-Kollektiv aus Würzburg [n=115]
Alter bei Erstvorstellung [Jahren]	64	67
Frauenanteil [%]	40	50
Gehstrecke im 6-MWT [m]	263	281
mPAP [mm Hg]	34	36
Sauerstoffpartialdruck nach 6-MWT [mm Hg]	60	67

### 3.12.4 Vergleich der Daten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem Gießener Register

Das Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg wird mit dem entsprechenden Teilkollektiv aus dem PH-Register aus Gießen verglichen. Das Gießener Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie inkludiert mit 459 Patienten mehr als sechsmal so viele Patienten wie das Teilkollektiv aus Würzburg.

Tabelle 55 zeigt einen Überblick über das durchschnittliche Alter, die Geschlechterverteilung, die durchschnittliche Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, den Sauerstoffpartialdruck nach dem 6-Minuten-Gehtest und den pulmonal-arteriellen Mitteldruck für das Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg und dem PH-Register aus Gießen. In Bezug auf das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung und die Geschlechterverteilung zeigt sich eine Differenz zwischen den beiden Registern. Die Werte des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks im Rechtsherzkatheter, der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und des Sauerstoffpartialdrucks nach Belastung zeigen sich keine großen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Tabelle 55: Vergleich des CTEPH-Kollektivs aus der Missioklinik mit Daten aus dem Gießener Kollektiv. 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck.

	CTEPH-Kollektiv aus Gießen [78] [n=459]	CTEPH-Kollektiv aus Würzburg [n=76]
Alter bei Erstvorstellung [Jahren]	62	69
Frauenanteil [%]	56	72
Gehstrecke im 6-MWT [m]	308	323
mPAP [mm Hg]	44	40
Sauerstoffpartialdruck nach 6-MWT [mm Hg]	65	66

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dem Kollektiv aller PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V) konnte ein signifikant höherer RA-LA-Quotient bei den verstorbenen Patienten evaluiert werden. Dieses gilt ebenfalls für das gepoolte Kollektiv aus Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie (PAH, PH III und CTEPH-Patienten). Patienten aus dem gepoolten Kollektiv mit einem RA-LA-Quotienten größer als 1,2 weisen ein kürzeres Überleben auf. Zudem zeigte die Analyse nach Kaplan-Meier für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten eine höhere Überlebenschance bei einem RA-LA-Quotienten kleiner als 1,2.

In dem Teilkollektiv PAH weisen Patienten mit einem RA-LA-Quotienten größer als 1,2 ein kürzeres Überleben auf. Auch nach Kaplan-Meier haben diese Patienten eine geringere Überlebenschance. In der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern spiegelt sich das Ergebnis ebenfalls wider. Patienten mit einem RA-LA-Quotienten größer als 1,2 haben eine kürzere Gehstrecke und ausgeprägtere pathologische Werte bzgl. der Hämodynamik.

Für das Teilkollektiv PH II konnte kein signifikanter Unterschied bzgl. des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten evaluiert werden. Weder bei einem Cut-off-Wert von 0,9 noch von 1,2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens.

Für das Teilkollektiv PH III lässt sich die Tendenz erkennen, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten kleiner gleich 0,9 ein längeres Überleben haben. Ein signifikanter Unterschied bzgl. der Überlebenschance lässt sich nicht nachweisen. In der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern lässt sich die genannte Tendenz nicht erkennen. Lediglich der NT-proBNP Spiegel ist signifikant geringer bei einem RA-LA-Quotienten kleiner gleich 0,9.

CTEPH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten größer als 0,9 haben ein längeres Überleben. Nach Kaplan-Meier konnte kein signifikanter Unterschied bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. In der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern spiegelt sich das Ergebnis nur teilweise wider.

Für das Kollektiv der CTEPH-Patienten wurde ebenfalls der Cut-off-Wert 0,8 betrachtet. Patienten mit einem RA-LA-Quotienten größer als 0,8 haben ein längeres Überleben und nach Kaplan-Meier eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. In der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern spiegelt sich das Ergebnis ebenfalls nur teilweise wider.

#### 4.2 Besonderheiten des Studienkollektives

Im Vergleich zu anderen Studien und Registern, die sich mit der Prognose bei PH-Patienten auseinandersetzen, werden in der vorliegenden Arbeit deutliche Unterschiede im Bereich der anthropometrischen Daten dieses Studienkollektivs festgestellt.

In zwei großen internationalen Registern, REVEAL und COMPERA, werden PH-Patienten abgebildet. REVEAL ist ein amerikanisches, multizentrisches PAH-Register [73]. In einer Analyse aus dem Jahr 2007 präsentieren sich Patienten bei Aufnahme in das Register mit einem durchschnittlichen Alter von 53 Jahre. 79,5 % der Patienten des REVEAL Registers waren weiblich [73].

Das europäische PH-Register COMPERA, 2007 gegründet, inkludiert PH-Patienten aller fünf Gruppen [74, 75]. Aus dem COMPERA Register wurden Arbeiten zu unterschiedlichen Kollektiven veröffentlicht [74, 75, 76, 77].

Zum Vergleich wird ferner ein großes deutsches Register aus Gießen, das Daten von mehr als 2000 Patienten verschiedener PH-Gruppen inkludiert, herangezogen [78].

Das durchschnittliche Alter des vorliegenden analysierten Gesamtkollektivs aus der Missioklinik Würzburg inklusive der Patienten des Teilkollektivs „keine PH“, beträgt bei Erstvorstellung 66,9 Jahre. Der Altersschnitt liegt damit deutlich über dem anderer Studien [48, 49, 50, 76, 78, 79, 80, 81]. Wie aktuellere Studien belegen, ist das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose von PH-Patienten, im Besonderen von PAH-Patienten, in den letzten Jahren angestiegen [82, 83, 84]. Begründet wird diese Entwicklung mit einem veränderten Bewusstsein und einer höheren Aufmerksamkeit (Awareness) gegenüber dem Krankheitsbild Lungenhochdruck, im Besonderen dem Krankheitsbild PAH, vor allem bei älteren Patienten und mit Veränderungen der diagnostischen Möglichkeiten [82]. Auch können Komorbiditäten die Symptome einer PH überlagern, was zu einer verspäteten Diagnosestellung vor allem bei älteren Patienten führen kann [82].

Das Gießener Register weist ein durchschnittliches Alter der Studienpopulation von 56,6 Jahren auf [78]. In einem Auszug aus dem COMPERA Register, in dem die Daten von über 2000 PAH-Patienten analysiert wurden, wird ein durchschnittliches Alter von 58,7 Jahren angegeben [76].

Ein höherer Altersdurchschnitt des PH-Studienkollektivs der Missioklinik Würzburg erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen anderer Studien. Denn ein höheres Alter bei Erstvorstellung birgt das Risiko von Multimorbidität, wie eine Arbeit, die sich gezielt mit älteren PAH-Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) aus dem COMPERA Register befasste, zeigt [77]. Selbst nach Adjustierung des Überlebens durch Alters- und Geschlechertabellen waren die Überlebensraten signifikant geringer [77]. Ein höheres Alter bei Erstvorstellung hat insbesondere Einfluss auf das Überleben [76, 77]. Somit ist es insgesamt schwieriger, die Ergebnisse der Arbeit des PH-Kollektivs der Missioklinik Würzburg bezogen auf prognostische Aussagen und das Gesamtüberleben mit anderen externen Registern zu vergleichen. Vergleiche zwischen den einzelnen Teilkollektiven und vor allem zum ebenfalls älteren Teilkollektiv „keine PH“ sind möglich.

Das Gesamtkollektiv umfasst mehr weibliche als männliche Patienten. Dieses Ergebnis spiegelt sich in vielen Analysen von PH-Registern und den entsprechenden

Publikationen wider [48, 76, 78, 79, 80, 85, 86, 87, 88 ]. Das Gießener PH-Register weist ein Frauen-Männer-Verhältnis von 1,24:1 auf [78]. In einem Auszug aus dem COMPERA Register wird ein Frauen-Männer-Verhältnis von 1,91:1 beschrieben [76]. Auf einem ähnlichen Niveau liegt das Frauen-Männer-Verhältnis mit 2,09:1 im PH-Kollektiv der Missioklinik Würzburg. Allerdings bezieht sich der Auszug des COMPERA Registers auf PAH-Patienten [76] und ist somit nur eingeschränkt mit dem Gesamtkollektiv vergleichbar. Auch in einem PAH-Register aus Frankreich zeigt sich ein Frauen-Männer-Verhältnis von 1,9:1 [88].

Die Ungleichheit der Geschlechterverteilung zieht sich durch die Teilkollektive mit Ausnahme des Teilkollektivs PH III, in dem Männer und Frauen fast gleich verteilt sind. Ursächlich hierfür ist die höhere Prävalenz von COPD in der männlichen Bevölkerung [89], was auf den in den Geschlechtern divergierenden Nikotinkonsum zurückzuführen ist [90]. Das Gießener PH-Register beschreibt für das Teilkollektiv PH III ein Frauen-Männer-Verhältnis von 0,66:1 [78]. Mit einem Frauen-Männer-Verhältnis von 1,02:1 liegt der Frauenanteil in dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankungen der Missioklinik Würzburg deutlich höher als in dem Gießener Register. Ursächlich hierfür kann eine geringere Fallzahl im Teilkollektiv PH III im Würzburger Kollektiv sein.

Bei Betrachtung des Studienkollektivs fällt auf, dass die einzelnen Teilkollektive nicht gleich verteilt sind. Die Teilkollektive „keine PH“ und PAH sind mit je fast 25 % des Gesamtkollektivs gleich groß, hingegen sind die restlichen Teilkollektive wesentlich kleiner. Ursächlich könnte ein Selektion-Bias sein. Die Daten dieser Arbeit stammen aus der PH-Ambulanz. Patienten, die diese Spezialambulanz aufsuchen, stellen sich vor, um eine Therapieindikation prüfen oder eine spezielle Therapie einleiten zu lassen. Patienten mit einer leichten bis mittelschweren PH II oder PH III werden hingegen oft von niedergelassenen Kardiologen betreut und nicht in einer Lungenhochdruck-Spezialambulanz vorgestellt. Nur besonders schwer betroffene Patienten der Gruppen PH II und PH III oder solche mit noch unklarer Zuordnung, aber dem Verdacht auf eine PAH oder einer CTEPH stellen sich in der PH-Ambulanz vor. Das Patientenkollektiv der PH-Ambulanz muss deshalb vermutlich als vorselektiert angesehen werden.

Verglichen mit dem Kollektiv des Gießener PH-Registers ist der prozentuale Anteil der Teilkollektive ähnlich. In beiden Registern präsentiert sich das Teilkollektiv PAH als größte Gruppe (im Gießener PH-Register 33,1 %, im Würzburger PH-Kollektiv 33,4 %) [78]. In beiden Kollektiven folgt das Teilkollektiv PH III auf dem zweiten Platz [78]. Als drittgrößtes Kollektiv ist das Teilkollektiv CTEPH zu nennen [78]. Das Würzburger PH-Kollektiv ist damit prozentual in Bezug auf die Teilkollektive ähnlich strukturiert wie das Gießener PH-Register.

### 4.3 Besonderheiten der Teilkollektive

Die Teilkollektiv „keine PH“ des PH-Kollektivs der Missioklinik Würzburg umfasst 147 Patienten. Sie suchten die Ambulanz der Missioklinik mit Symptomen auf, die eine PH vermuten lassen. Nach Ausschluss einer PH durch nicht-invasive und invasive Diagnostik wurden die Patienten dem Teilkollektiv „keine PH“ zugeordnet. Allerdings kann dieses Teilkollektiv nicht als gesunde Normalbevölkerung eingestuft werden. Denn die Daten der hier vorliegenden Analyse zeigten für diese Gruppe einen im Vergleich zu einer Arbeit von Kelly et al. aus dem Jahr 2010 einen höheren RA-LA-Quotienten [91]. Kelly et al. beschreiben einen RA-LA-Quotienten von 0,78 in der Kontrollgruppe, deren Altersdurchschnitt gleichwohl verglichen mit dem Teilkollektiv „keine PH“ des Kollektivs der Missioklinik deutlich geringer ist (durchschnittliches Alter von 29,7 Jahren) [91].

Komorbiditäten wurden für das Teilkollektiv „keine PH“ in der Auswertung nicht mitberücksichtigt. Dies könnte dazu geführt haben, dass der RA-LA-Quotient im Vergleich zu der jüngeren und gesünderen Kontrollgruppe aus der Arbeit von Kelly et al. durchschnittlich größer ist.

Patienten aus dem Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie des PH-Kollektivs der Missioklinik Würzburg präsentieren sich bei Erstvorstellung mit einem höheren Alter als Patienten des REVEAL Registers [73]. Dies birgt das Risiko einer höheren Rate von Komorbiditäten. In Bezug auf die WHO-Funktionsklasse präsentieren beiden Register die meisten Patienten mit WHO-Funktionsklasse III [73]. Im REVEAL Register sind mehr Patienten der WHO-Funktionsklasse IV zugeordnet; sie sind schwerer betroffen. Dieses wird ebenfalls durch den höheren durchschnittlichen pulmonal-arteriellen Mitteldruck im REVEAL Register widerspiegelt [73].

Über Daten aus der Echokardiographie wird im REVEAL Register keine Aussage getroffen. Insgesamt sind die Patienten des PH-Kollektivs aus Würzburg im Vergleich zum REVEAL Register älter, aber tendenziell weniger schwer durch die PAH betroffen. Im Vergleich zu Daten aus dem europäischen PH-Register COMPERA zeigt sich ein ähnliches durchschnittliches Alter [74]. Der Frauenanteil der PAH-Patienten liegt bei

diesem Auszug aus dem COMPERA Register unter jenem des PAH-Kollektivs aus Würzburg [74]. In Bezug auf die WHO-Klasse sind die beiden Register ähnlich [74]. Weder das REVEAL Register noch das COMPERA Register bieten eine Analyse echokardiographischer Daten.

Im Vergleich zum Gießener PAH-Teilkollektiv sind die PAH-Patienten aus Würzburg bei Erstvorstellung älter und weniger schwer erkrankt [78].

Das PAH-Kollektiv aus der Spezialambulanz der Missioklinik Würzburg ist mit dem PAH-Register COMPERA vergleichbar und stellt ein unter aktuellen Gesichtspunkten repräsentatives Kollektiv dar.

Vergleicht man das Teilkollektiv PH II aus Würzburg mit dem Gießener Teilkollektiv, sind diese Kollektive einander ähnlich bzgl. des durchschnittlichen Alters und der Geschlechterverteilung [78]. Beide Kollektive präsentierten ähnliche Werte für die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und den pulmonal-arteriellen Mitteldruck [78]. Das Teilkollektiv PH II aus Würzburg ist damit durchaus mit dem des Gießener Registers vergleichbar. Aus dem Gießener Register liegen keine echokardiographischen Daten vor.

Stellt man das Teilkollektiv PH III aus Würzburg dem Gießener PH III Teilkollektiv gegenüber, dieses inkludiert 546 Patienten, besteht in den Kollektiven ein ähnliches durchschnittliches Alter und ein divergierendes Geschlechterverhältnis [78]. Beide Kollektive präsentierten ähnliche Werte für die Gehstrecke und den mPAP [78]. Der Sauerstoffpartialdruck im Teilkollektiv PH III aus Würzburg ist geringer als in dem Teilkollektiv aus dem Gießener PH-Register [78]. Das spricht für ein im Mittel schwereres Krankheitsstadium im Würzburger Kollektiv.

Auch für die Gruppe PH III liegen aus dem Gießener Register keine echokardiographischen Daten vor [78].

Das Teilkollektiv der CTEPH-Patienten aus Würzburg zeigt im Vergleich mit dem Gießener CTEPH-Teilkollektiv, das 459 Patienten inkludiert, eine Differenz bzgl. des

durchschnittlichen Alters und des Geschlechterverhältnisses [78]. Beide Register weisen ähnliche Werte für die Gehstrecke, den Sauerstoffpartialdruck und den mPAP auf [78]. Das Teilkollektiv CTEPH aus Würzburg hat einen höheren Altersdurchschnitt und einen höheren Frauenanteil. Der Unterschied der anthropometrischen Daten könnte auf die geringere Fallzahl der CTEPH-Patienten aus Würzburg zurückgeführt werden, da bei einer geringeren Fallzahl Extremwerte, beispielsweise das Alter betreffend, stärker ins Gewicht fallen.

Das durchschnittliche Alter des Teilkollektivs PAH im PH-Kollektiv der Missioklinik Würzburg unterscheidet sich nicht signifikant von jenem des Teilkollektivs „keine PH“. Für die Teilkollektive PH II, PH III und CTEPH konnte hingegen ein signifikant höheres durchschnittliches Alter als das des Teilkollektivs „keine PH“ ermittelt werden. Für die Interpretation der Resultate ist dieses jedoch von nachrangiger Bedeutung, da es in dieser Arbeit hauptsächlich um die Analyse der Prognose innerhalb der Untergruppen geht.

Vergleicht man die Teilkollektive PH II, PH III und CTEPH untereinander, so finden sich im Teilkollektiv PH II signifikant weniger verstorbene Patienten. Als mögliche Begründung für diesen Unterschied kann in Betracht gezogen werden, dass die Patienten des Teilkollektivs PH II weniger schwer betroffen sind. Das spiegelt sich in den WHO-Funktionsklassen wider.

Das Teilkollektiv PH III präsentiert sich mit einer schlechteren Sauerstoffsättigung unter Belastung, dargestellt als Sauerstoffsättigung am Ende des 6-Minuten-Gehtests. Auch der Sauerstoffpartialdruck nach Belastung ist niedriger als in den anderen Kollektiven. Ursächlich hierfür sind die Lungenerkrankungen, die die Patienten mit der Diagnose PH III charakterisieren [11, 17, 92]. Durch den Lungenparenchyembefall kommt es zu einer chronischen Hypoxämie, die sich in einer niedrigeren Sauerstoffsättigung generell präsentiert [92]. Die Lungenerkrankung spiegelt sich durch eine erniedrigte Sauerstoffsättigung am Ende des 6-Minuten-Gehtests wider.

Für die Auswertung wurden die Teilkollektive PAH, PH III und CTEPH als Kollektiv „präkapilläre PH“ zusammengefasst. Ihnen ist per definitionem gemäß der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ein erhöhter pulmonal-arterieller Mitteldruck  $\geq 25$  mmHg und ein PAWP  $\leq 15$  mmHg im Rechtsherzkatheter gemein [34, 93, 94]. Durch die Zusammenfassung der Teilkollektive zum Kollektiv „präkapilläre PH“ kann ein neues Kollektiv mit einer größeren Fallzahl analysiert werden.

Generell kommt es bei Patienten mit präkapillärer PH zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes, die pathophysiologischen Ursachen sind heterogen [93].

Ebenso sind Unterschiede bzgl. der Überlebensraten in den klinischen Untergruppen zu verzeichnen [94].

Wenn es um eine prognostische Aussage anhand des RA-LA-Quotienten geht, kann die Zusammenfassung der Teilkollektive zum dem Kollektiv „präkapilläre PH“ kritisch betrachtet werden. Im Besonderen können die unterschiedlichen Überlebensraten in den Teilkollektiven die prognostische Aussagekraft verfälschen. Allerdings gibt es auch innerhalb der klinischen Untergruppe PAH große Unterschiede bezüglich der Überlebensrate [95]. Beispielsweise haben PAH-Patienten mit Bindegewebserkrankungen eine schlechtere Prognose als Patienten mit einer idiopathischen PAH [95]. Dies wurde bei der Auswertung in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Die Zusammensetzung der Gruppe „präkapilläre PH“ kann somit einen Einfluss auf die prognostische Aussagekraft des RA-LA-Quotienten haben. Trotz dieses negativen Aspektes präsentieren unterschiedliche aktuelle Studien ihre Ergebnisse bzgl. verschiedener Einflussfaktoren auf die Prognose für Patienten im Kollektiv präkapillärer PH [93, 94].

#### 4.4 Beantwortung der Fragestellung:

Diskussion der RA-LA-Quotient - Cut-off-Werte der verschiedenen Teilkollektive und der gepoolten Patientengruppe mit präkapillärer PH, sowie des PH-Gesamtkollektivs

Dies ist die erste Arbeit, welche die prognostische Bedeutung des RA-LA-Quotienten und bestimmter Cut-off-Werte für Patienten mit Lungenhochdruck und in unterschiedlichen PH-Teilkollektiven untersucht.

Im Folgenden wird auf die Fragen aus der Fragestellung eingegangen:

- 1. Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Größe des RA-LA-Quotienten bei verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung?*

Im Kollektiv aller Patienten mit gesicherter pulmonaler Hypertonie (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V-Patienten) konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten ermittelt werden. Bei den verstorbenen Patienten zeigte sich ein signifikant höherer RA-LA-Quotient. Auch das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten wies einen signifikant höheren RA-LA-Quotienten bei Erstvorstellung bei den verstorbenen Patienten auf. In den einzelnen Teilkollektiven, inklusive des Teilkollektivs „keine PH“, war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten erkennbar. Zusammenfassend weist die Gruppe der verstorbenen Patienten der untersuchten Teilkollektive einen im Trend höheren RA-LA-Quotienten auf, allerdings findet sich kein signifikanter Unterschied. Ursächlich hierfür könnte eine zu geringe Fallzahl in den einzelnen Teilkollektiven sein, beispielsweise sind im Teilkollektiv PH II lediglich vier Patienten verstorben. Bei deutlich höherer Fallzahl, wie sie in dem gepoolten Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten vorliegt, konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Da die hier vorgelegte Arbeit die erste ist, die sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzt, ist ein Vergleich der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom RA-LA-Quotienten mit Daten aus der Literatur nicht möglich.

2. *Unterscheiden sich die RA-LA-Quotienten pro Teilkollektiv voneinander? Lässt sich von einem speziellen RA-LA-Quotienten auf ein Teilkollektiv schließen?*

Die RA-LA-Quotienten innerhalb der einzelnen Teilkollektive präsentieren sich untereinander zum Teil signifikant different. Der RA-LA-Quotient des Teilkollektivs PH II liegt signifikant unter dem RA-LA-Quotienten der Teilkollektive PH III und CTEPH. Auch im Vergleich des RA-LA-Quotienten des Teilkollektivs PH II zu den gepoolten Teilkollektiven PAH, PH III und CTEPH präsentiert er sich signifikant niedriger. Damit konnte die frühere Aussage des PH-Kollektivs der Missioklinik Würzburg aus dem Jahr 2013 und der Arbeit von M. Römmelt aus dem Jahr 2019 bestätigt werden [61, 104].

Dass sich nicht sämtliche RA-LA-Quotienten aller Teilkollektive in einem signifikanten Maße unterscheiden, kann auf die geringen Fallzahlen in den einzelnen Teilkollektiven zurückgeführt werden. Es ist somit noch nicht möglich, anhand des RA-LA-Quotienten zwischen PH-Gruppen zu differenzieren.

3. *Haben Patienten mit einem niedrigeren/höheren RA-LA-Quotienten eine bessere/schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten?*

Diese Fragestellung wurde in den einzelnen Teilkollektiven und für das durch Pooling entstandene Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH für die Cut-off-Werte 0,9 und 1,2 untersucht.

Die Überlegung, die zu den Cut-off-Werten führt, beruht auf einem Mediansplit. Bei einem größeren Patientenkollektiv ist es möglich, einen Mediansplit in nur zwei Gruppen durchzuführen und damit signifikante Unterschiede zu erhalten. Bei niedrigeren Fallzahlen müssen extremere Randgruppen betrachtet werden, um signifikante Unterschiede abbilden zu können. Durch die Unterteilung des Gesamtkollektivs in die Teilkollektive wurde die Patientenzahl der einzelnen Teilkollektive vermindert.

Für das Patientenkollektiv PAH wurden die Cut-off-Werte 0,9 und 1,2 untersucht und ein Cut-off-Wert von 1,2 des RA-LA-Quotienten für eine prognostische Aussage vorgeschlagen. Somit beträgt die Fläche des rechten Atriums im Vergleich zum linken Atrium mindestens 120 %. Die Daten der vorgelegten Analyse sprechen dafür, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten größer als 1,2 eine schlechtere Prognose haben. Die Pathophysiologie der PAH unterstützt diese Aussage. Der Druckanstieg im rechten Ventrikel führt zu einem vergrößerten rechten Atrium [6] Je weiter die Krankheit vorangeschritten ist, desto höher sollte der RA-LA-Quotient sein. Da sich das Teilkollektiv PAH bzgl. des durchschnittlichen Alters nicht von dem Teilkollektiv „keine PH“ unterscheidet, scheint das hier in der vorgelegten Analyse beschriebene schlechtere Überleben im Vergleich zum Teilkollektiv „keine PH“ nicht altersbedingt zu sein. Dies stützt die prognostische Wertigkeit des RA-LA-Quotienten.

Für das Patientenkollektiv Lungenhochdruck in Folge von Linksherzerkrankungen kann in dieser Analyse kein Cut-off-Wert des RA-LA-Quotienten präsentiert werden, der ein signifikantes differentes mittleres Überleben anzeigt. Die Mittelwerte zeigen bei diesem Teilkollektiv jedoch eine große Diskrepanz zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten auf, allerdings sind in diesem Kollektiv insgesamt lediglich drei Patienten verstorben. Im Trend haben Patienten mit einem RA-LA-Quotienten über dem Cut-off-Wert von 1,2 ein längeres Überleben während der Nachbeobachtungszeit. Diese Beobachtung gilt es in Zukunft mit einem größeren Patientenkollektiv und einer längeren Follow up Periode weiter zu untersuchen.

Bei Patienten aus dem Teilkollektiv Lungenhochdruck in Folge von Linksherzerkrankungen kann ein in Relationen geringer vergrößerter linker Vorhof im Vergleich zum rechten Vorhof für ein geringer fortgeschrittenes Remodeling des linken Vorhofs und möglicherweise eine weniger stark ausgeprägte diastolische oder systolische Linksherzfunktionsstörung stehen. Deswegen kann ein größerer RA-LA-Quotient in diesem Teilkollektiv eine geringere Krankheitsschwere und damit einhergehend eine bessere Prognose bedeuten. Diese Überlegung gilt es in

Zukunft mit einem größeren Patientenkollektiv und einer längeren Follow-up Periode weiter zu untermauern.

Für das Patientenkollektiv PH III, Patienten mit Lungenhochdruck in Folge von Lungenerkrankungen, wurden ebenfalls die Cut-off-Werte 0,9 und 1,2 untersucht. Keiner dieser Cut-off-Werte bietet die Möglichkeit, Patienten mit längerer Überlebenszeit von jenen mit einer kürzeren Überlebenszeit zu trennen. Es zeigt sich der Trend, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,9 eine bessere Prognose haben. Dieses gilt es zukünftig mit einem größeren Kollektiv zu untersuchen.

CTEPH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,9 haben ein kürzeres Überleben während der Nachbeobachtungszeit als Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 0,9$ . Noch deutlicher präsentiert sich der Unterschied für den Cut-off-Wert 0,8. Mit Betrachtung des Cut-off-Werts 0,8 wird eine extremere Randgruppe untersucht. Ursächlich für das Ergebnis könnte eine starke Vergrößerung des linken Atriums sein, beispielsweise durch eine Linksherzkomorbidität.

Dies kann anhand der erhobenen Daten in der Analyse nicht bestätigt werden. Der Mittelwert der Größe des linken Atriums lag für das Teilkollektiv CTEPH unter dem des Teilkollektivs „keine PH“. Alle anderen Teilkollektive wiesen ein größeres mittleres linkes Atrium auf.

Im Gegensatz zum Teilkollektiv PAH gibt es keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Überlebens während der Nachbeobachtungszeit für den Cut-off-Wert 1,2. Ursächlich hierfür kann die geringere Zahl der Patienten im Teilkollektiv CTEPH sein. Bezüglich der anthropometrischen Daten der beiden Teilkollektive PAH und CTEPH gibt es keine Unterschiede, welche die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnten. Allerdings wurden die Komorbiditäten nicht ausreichend berücksichtigt. Dieses sollte zukünftig mit einer größeren Fallzahl analysiert werden.

4. *Ist der RA-LA-Quotient ein hilfreicher Parameter, um die funktionelle Kapazität zu beurteilen?*

Um diese Fragestellung in den einzelnen Teilkollektiven zu untersuchen, wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe des RA-LA-Quotienten und funktionellen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern analysiert. Dafür wurden die bereits oben beschriebenen Cut-off-Werte verwendet. Die vorgelegte Arbeit ist die erste, die sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzt. In der Arbeit von M. Römmelt wurde ein Teilaspekt, die Korrelation zwischen dem RA-LA-Quotienten und hämodynamischen Parametern untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1$  einen signifikant höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck und einen signifikant höheren pulmonalen Gefäßwiderstand aufwiesen, als jene mit einem RA-LA-Quotienten unter 1. Je größer der RA-LA-Quotient, desto stärker zeigte sich eine hämodynamische Beeinträchtigung der Patienten [104]. Der Zusammenhang zwischen funktionellen und laborchemischen Parametern sowie der Höhe des RA-LA-Quotienten ist bislang nicht untersucht worden.

Im Teilkollektiv PAH hatten Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  eine kürzere Gehstrecke als Ausdruck einer reduzierten funktionellen Kapazität und schlechtere hämodynamische Werte, beispielsweise einen höheren pulmonal-arteriellen Mitteldruck und einen niedrigeren Herzindex. Dies unterstützt die zuvor formulierte Aussage, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  eine schlechtere Prognose haben. Für das Teilkollektiv PAH kann der RA-LA-Quotient als hilfreiches Instrument angesehen werden, um die funktionelle Kapazität voraussagen zu können.

Für das Teilkollektiv PH III konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,9 einen signifikant niedrigeren NT-proBNP-Spiegel und mPAP aufweisen. Dies spricht insgesamt für eine geringere Krankheitsschwere und bekräftigt den voranstehenden genannten Trend, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $\leq 0,9$  eine besserer Prognose zu haben scheinen.

Im Teilkollektiv CTEPH zeigt sich das Ergebnis konträr zu jenem aus der dritten Fragestellung. Die Daten der vorgelegten Analyse sprechen dafür, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 0,9$  ein längeres Überleben haben. Jedoch weisen sie einen signifikant höheren mPAP, niedrigeren Herzindex und höheren NT-proBNP-Spiegel auf und somit Zeichen einer stärkeren Krankheitsschwere. Diese Inkongruenz kann aktuell mit den Daten der hier vorgelegten Analyse nicht erklärt werden und sollte in einer Folgestudie untersucht werden. Für das Teilkollektiv CTEPH sollten zukünftig weitere Cut-off-Werte untersucht werden. Möglicherweise liegt der optimale Cut-off-Wert zwischen 0,9 und 1,2 und korreliert dann mit den bekannten laborchemischen, hämodynamischen und funktionellen Parametern.

Für die bekannten Prädiktoren ist nicht nur der jeweilige Wert bei der Baseline-Untersuchung von Bedeutung, sondern im Besonderen auch der Wert im Verlauf unter entsprechender Therapie [53]. Daraus ließen sich in der Vergangenheit Behandlungsziele ableiten. Beispielsweise wurde ein Herzindex  $> 2,5$  als Behandlungsziel definiert [53]. Eine solche Definition eines Behandlungsziels für den RA-LA-Quotienten ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich. Es sollte in weiteren Studien und mit Hilfe von Daten aus größeren Kollektiven analysiert werden, in wie weit sich der RA-LA-Quotient unter Therapie verändert und welche Auswirkungen daraus auf das Überleben resultieren.

## 4.5 Vergleich der Ergebnisse mit älteren Arbeiten zum Thema RA-LA-Quotient

Held et al. beschreiben im Jahr 2013 einen signifikant niedrigeren RA-LA-Quotienten in der Untergruppe PH II im Vergleich zu den Untergruppen PAH, PH III und CTEPH [64]. Dieses Ergebnis wird auf ein stärker vergrößertes rechtes Atrium in den Untergruppen PAH, PH III und CTEPH zurückgeführt [64]. Es kann partiell mit den hier vorgelegten Daten aus der PH-Ambulanz der Missioklinik reproduziert werden. Zwischen den Teilkollektiven PH II und PAH konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Ursächlich hierfür könnte eine zu geringe Fallzahl sein. Der RA-LA-Quotient im Teilkollektiv PH II ist im Vergleich zum RA-LA-Quotienten im durch Pooling konstruierten Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten signifikant niedriger.

Der RA-LA-Quotient wurde von Chow et al. bei Patienten mit einer Lungenembolie durch Messung des rechten und linken Atriums in der transthorakalen Echokardiographie untersucht [68]. Im Ergebnis haben Patienten, die im Rahmen einer akuten Lungenembolie einen RA-LA-Quotienten  $> 1$  aufwiesen, eine erhöhte Mortalität [68]. Überdies wurde bei Patienten mit einem längeren Überleben in der Nachbeobachtungsperiode ein initial niedrigerer und im Verlauf stabilerer RA-LA-Quotient nachgewiesen [68]. Bei PAH-Patienten des PH-Kollektivs aus Würzburg trat ein ähnliches Ergebnis auf. Dieses gilt ebenso für das durch Pooling konstruierte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten. Es konnte jeweils gezeigt werden, dass Patienten mit einem RA-LA-Quotienten  $> 1,2$  eine schlechtere Prognose haben. Zwar wurden nicht die gleichen Cut-off-Werte verwendet, die Ergebnisse weisen aber in die gleiche Richtung.

Chow et al. beschreiben, dass sich der RA-LA-Quotient über die Zeit bei einigen Patienten zurückbildete, dieses jedoch nicht mit einem positiven Outcome einher ging [68]. Ob ein im Verlauf stabiler RA-LA-Quotient bei PH-Patienten mit einem längeren Überleben korreliert, gilt es künftig zu untersuchen.

Eine Studie von Aviram et al. aus dem Jahr 2017 befasst sich mit dem RA-LA-Quotienten, gemessen in der thorakalen Computertomographie, bei PH-Patienten [67].

Das Ziel der Studie besteht darin, anhand von Volumenanalysen der Vorhöfe und Kammern aus dem CT zwischen PH-Gruppen zu differenzieren, im Besonderen zwischen PH II und weiteren Gruppen. Patienten mit PH II hatten ein signifikant größeres LA-Volumen, LV-Volumen und ein signifikant kleineres RV-Volumen. Sie zeichneten sich zudem durch einen signifikant verminderten RA-LA-Quotienten aus [67]. In der Analyse des PH-Kollektivs der Missioklinik zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen dem RA-LA-Quotienten bei PH II-Patienten und dem durch Pooling konstruierten Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten. PH II-Patienten haben einen signifikant geringeren RA-LA-Quotienten. Dieses Ergebnis bestätigt die Aussage von Aviram et al.. Der Vorteil des RA-LA-Quotienten, gemessen in der Echokardiographie, im Gegensatz zur Messung in der thorakalen Computertomographie, besteht in der strahlungsfreien und weniger aufwändigen Messmethode. Zudem muss zur Beurteilung der Vorhofgrößen im CT ein achsengerechtes CT durchgeführt werden, in der täglichen Routine ist dieses nicht immer der Fall. Ein weiterer Punkt ist, dass die Vorhofgrößen je nach Herzzyklusphase stark variieren, so dass eine EKG-getriggerte CT Aufnahme notwendig ist, um, wie in der Echokardiographie, die Vorhöfe endsystolisch und die Ventrikel enddiastolisch aufzunehmen. Insgesamt gibt es hohe Ansprüche an die CT-Aufnahme.

#### 4.6 Vergleich des RA-LA-Quotienten mit anderen Prognoseparametern aus der Echokardiographie

Frühere Studien beschäftigten sich vor allem mit der Größe des rechten Ventrikels und der daraus resultierenden prognostischen Wertigkeit [4, 58, 65, 87, 98, 99].

Es wurde unter anderem die Veränderung des rechten Ventrikels unter Therapie untersucht und gezeigt, dass beispielweise der Guanylatzyklasestimulator Riociguat einen positiven Effekt auf die Größe des rechten Atriums hat und die Rechtsherzfunktion verbessert [1]. Diese Studie beschreibt zudem die Größe des rechten Atriums als eine der wichtigsten prognostischen Faktoren für die PAH [1]. Den Verlauf des RA-LA-Quotienten unter Therapie, beispielsweise unter Riociguat, gilt es zukünftig zu prüfen. Aktuell kann hierzu noch keine Aussage getroffen werden.

Nach der Untersuchung von Raymond et al. im Jahr 2002 versterben PH-Patienten mit einem vergrößerten rechten Atrium früher [49]. Es wurde zudem ein Zusammenhang zwischen der Mortalität und einem Pericarderguss bzw. Septum Shift hergestellt, der ebenfalls in der Echokardiographie gemessen wird [49].

In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv der Missioklinik Würzburg haben die verstorbenen PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V) einen signifikant größeren RA-LA-Quotienten. Gleiches gilt für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten. Das rechte Atrium ist ebenfalls bei den verstorbenen Patienten im Gegensatz zu den nicht verstorbenen Patienten größer, hier fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Der RA-LA-Quotient bietet im Vergleich zur reinen Betrachtung des rechten Atriums den Vorteil, dass dadurch Veränderungen beider Vorhofgrößen durch die pulmonale Hypertonie selbst, als auch durch mögliche Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern berücksichtigt werden. In der Arbeit von M. Römmelt konnte gezeigt werden, dass der RA-LA-Quotient vom Herzrhythmus unabhängig ist, da wie beschrieben rechter und linker Vorhof gleichmäßig betroffen sind [104]. Es ist wichtig hervorzuheben, dass bei einer in der Echokardiographie auffällige linksatrialen Dilatation nicht automatisch die Diagnose pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankung vorliegt und nicht im Zuge dessen automatisch von weiterer Diagnostik abgesehen werden darf. Hier könnte der RA-LA-Quotient bei der schwierigen Differentialdiagnostik unterstützen.

Der RA-LA-Quotient inkludiert die Integration von hämodynamischen Parametern, inklusive der diastolischen und der systolischen Funktion des rechten Ventrikels und der Druckverhältnisse des linken Vorhofs und des linken Ventrikels [68].

In einer Arbeit von Grabysa et al. aus dem Jahre 2015 wird der Zusammenhang zwischen der TAPSE und der Prognose bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei gleichzeitig bestehender Dialysepflichtigkeit dargestellt [100]. Diese gehören auf Grund der chronischen Nierenfunktionsstörung zur Klasse V nach der Nizza-Klassifikation [100]. Die TAPSE wurde mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie (TTE) bestimmt und dient als Maß für die rechtsventrikuläre Funktion [59, 100]. Das PH-Kollektiv der Missioklinik Würzburg enthielt in dem Teilkollektiv PH V zu wenige Patienten, um statistische Berechnungen valide durchzuführen. In der Zukunft wird es

eine bedeutsame Aufgabe sein, den Zusammenhang zwischen RA-LA-Quotient und TAPSE für Patienten mit PH V aber auch anderer Teilkollektive zu untersuchen.

Forfia et al. konnten in einer Arbeit aus dem Jahr 2006 demonstrieren, welche prognostische Aussagekraft bei PAH-Patienten von der TAPSE ausgeht [50]. Als Cut-off-Wert wurde eine TAPSE von 1,8 cm festgelegt [50]. PAH-Patienten mit einer TAPSE von unter 1,8 cm hatten eine signifikant schlechtere Überlebenschance und eine größere Dysfunktion des rechten Ventrikels [50]. Eine Abnahme der TAPSE um nur 1 mm erhöhte das Mortalitäts-Risiko um 17 % [50]. Es konnte dabei zusätzlich gezeigt werden, dass Patienten mit einer TAPSE von unter 1,8 cm ein signifikant kleineres linkes Atrium und linken Ventrikel aufweisen und gleichzeitig ein dilatiertes rechtes Atrium; dieses spricht für eine stärkere Krankheitsschwere [50]. Das rechte Atrium wurde von Forfia et al. nicht in das Verhältnis zum linken Atrium gesetzt. Wie voranstehend bereits genannt, gilt es zukünftig den Zusammenhang zwischen TAPSE und RA-LA-Quotient zu analysieren.

Eine Studie von Goda et al. aus dem Jahr 2016 befasst sich mit dem prognostischen Nutzen der enddiastolischen Fläche des rechten und linken Ventrikels bei Patienten mit präkapillärer PH [79]. Der Quotient dieser Flächen wird als Hinweis für den Vorgang des Remodelings gesehen [79]. Goda et al. beschreiben, dass PH-Patienten einen weitaus höheren Quotienten aus rechtem und linkem Ventrikel als die gesunde Normalbevölkerung aufweisen [79]. Patienten mit einem Quotienten von  $\geq 0,93$  haben ein signifikant höheres Risiko in einem Fünfjahreszeitraum zu versterben [79]. Der Cut-off-Wert wurde anhand einer Untergruppe von 50 Patienten, welche zusätzlich zu der Echokardiographie eine invasive hämodynamische Untersuchung erhielten, festgesetzt [79]. Als Ergebnis wird beschrieben, dass PH-Patienten einen größeren rechten Ventrikel präsentieren als Patienten der Kontrollgruppe und die Größe des linken Ventrikels kleiner ist als die der Kontrollgruppe [79]. Der Quotient aus rechtem und linkem Ventrikel (RV-LV-Quotient) zeigte sich bei den PH-Patienten größer als in der Kontrollgruppe [79]. In der Kaplan-Meier-Kurve stellte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem RV-LV-Quotienten  $\geq 0,93$  und  $< 0,93$  dar [79].

Vergleicht man das Ergebnis der Studie von Goda et al. aus dem Jahr 2016 mit den Ergebnissen dieser Arbeit aus der Missioklinik über die prognostische Aussagekraft des RA-LA-Quotienten, zeigen sich die Ergebnisse teilweise kongruent. Die Daten der hier vorgelegten Analyse aus der Missioklinik Würzburg beinhalten ebenfalls einen größeren Quotienten aus rechtem und linkem Vorhof bei PH-Patienten im Vergleich zu dem Teilkollektiv „keine PH“. Für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH II und CTEPH-Patienten (= präkapilläre pulmonale Hypertonie) ließ sich ein signifikanter Unterschied für den Cut-off-Wert 1,2 bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen.

Da Goda et al. in ihrer Arbeit nicht bezüglich verschiedener Klassen von PH differenzieren, sondern sich nur auf präkapilläre pulmonale Hypertonie festlegen, ist ein genauerer Vergleich der Teilkollektive nicht möglich.

Die Ergebnisse dieser Analyse und jene der Studie von Goda et al. bestätigen sich gegenseitig. Der Vorteil des RA-LA-Quotienten, gegenüber dem RV-LV-Quotienten, liegt in der besseren Messbarkeit des rechten Vorhofs im Gegensatz zum rechten Ventrikel in der Echokardiographie. In der praktischen Anwendung könnte daher der RA-LA-Quotient überlegen sein.

#### 4.7 Methodische Stärken und Limitationen

Zu den Limitationen der Studie zählt, dass in den einzelnen Teilkollektiven zum Teil wenige Patienten eingeschlossen worden sind. Die aussagekräftigsten Ergebnisse in dieser Studie konnten für das Teilkollektiv PAH erzielt werden. Dieses Teilkollektiv enthält neben dem Teilkollektiv „keine PH“ die größte Anzahl von Patienten. In einigen Teilkollektiven, so zum Beispiel in den Teilkollektiven PH II und PH V, ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu niedrig, um valide Aussagen ableiten zu können.

Ein weiterer Punkt besteht darin, dass einige Patienten (n=40) zu Beginn der Datenerfassung schon anbehandelt gewesen sind und dementsprechend nicht therapienaiv untersucht werden konnten. Das kann die Ergebnisse beeinflusst haben. Dieser Aspekt fällt allerdings gering ins Gewicht, da lediglich ca. 7% des Gesamtkollektivs bereits eine erste Behandlung in einem externen Klinikum oder einer externen Praxis erfahren haben.

Das Teilkollektiv „keine PH“ ist nicht als Stichprobe aus der gesunden Population anzusehen, da symptomatische Patienten, bei denen eine PH ausgeschlossen werden konnte, in dieses Teilkollektiv aufgenommen worden sind. Komorbiditäten, die bei Patienten in dem Teilkollektiv vorhanden sind, können die Ergebnisse beeinflusst haben.

Eine weitere Limitation der Studie ist die unklare Eingrenzung des Teilkollektivs Borderline PH. Es wurden keine klaren Einschlusskriterien gesetzt, weswegen keine validen Analysen für dieses Teilkollektiv durchgeführt werden konnten. In das Kollektiv der PH-Patienten (PAH, PH II; PH III, CTEPH und PH V) wurden in dieser Analyse die Patienten mit Borderline PH nicht aufgenommen. Auf Grund der Empfehlung des 6. Weltsymposiums für pulmonale Hypertonie in Nizza 2018 lassen sich die zuvor als Borderline PH definierte Patienten nun als Patienten mit pulmonaler Hypertonie einordnen. Für zukünftige Analysen gilt es, dies zu berücksichtigen. Allerdings ist für Patienten mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck im Bereich von 21-24 mm Hg aktuell noch keine medikamentöse Therapie zugelassen, da sich die

entsprechenden Studien lediglich auf Patienten mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck von  $\geq 25$  mm Hg beziehen.

Die Datengrundlage dieser Arbeit stammt aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. Diese PH-Ambulanz ist eine Spezialambulanz, so dass automatisch Selektionsmechanismen bei der Rekrutierung der Probanden (Selektions-Bias) vorliegen. Patienten, die in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg vorgestellt werden, sind primär solche, bei denen ein Verdacht auf eine pulmonal arterielle Hypertonie oder eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie vorliegt, zusätzlich zu den Patienten mit Verdacht auf eine besonders schwere Form der pulmonalen Hypertonie. Patienten mit leichter oder mittelschwerer pulmonaler Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen oder Lungenerkrankungen werden in der Regel durch ihren ambulanten Kardiologen oder Pneumologen betreut. Dieser Selektions-Bias führt zu einer ungleichen Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die Teilkollektive.

Es war nicht möglich, bei allen verstorbenen Patienten die Todesursache nachzuvollziehen. Daher konnte nicht immer ein Zusammenhang zwischen dem Tode des Patienten und seiner PH-Erkrankung gesehen werden.

Bei der Datenerfassung ist auffällig, dass der Anteil der vollständigen Datensätze je nach Untersuchung schwankt. In Bezug auf die Daten der WHO-Funktionsklassen sind im Gesamtkollektiv bei 20 % der Patienten keine Daten erhoben worden. Ursächlich hierfür ist die retrospektive Datenerhebung und die zu Beginn nicht vorhandene lückenlose Erfassung sämtlicher Parameter. Im Teilkollektiv PH III liegt zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 6 % der Patienten kein aktueller mPAP Wert vor. Lediglich in Bezug auf die Werte des rechten und linken Vorhofs in der transthorakalen Echokardiographie stehen die Datensätze komplett zur Verfügung. Um zukünftig klarere Aussagen treffen zu können, sind restriktivere Einschlusskriterien und vollständigere Datensätze notwendig.

Generell lässt sich sagen, dass für zukünftige Studien zur prognostischen Wertigkeit des RA-LA-Quotienten zusätzliche Ausschlusskriterien definiert werden müssen, um klarere Ergebnisse zu erzielen. In dieser Studie zum RA-LA-Quotienten war das einzige Ausschlusskriterium das Fehlen kompletter echokardiographischer Datensätze. Weitere

Ausschlusskriterien, zum Beispiel der Ausschluss nicht therapienaiver Patienten, erhöhen die Aussagekraft der Ergebnisse.

Für eine prognostische Beurteilung des RA-LA-Quotienten wäre es wünschenswert, neben den Ergebnissen einer Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung die Ergebnisse mit weiteren Folgeuntersuchung in Bezug auf die Verbesserung des RA-LA-Quotienten unter Therapie zu beleuchten. In dieser Studie wurde nur die Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz berücksichtigt. Zukünftig wird es eine interessante Aufgabe sein, den RA-LA-Quotienten im Verlauf zu beobachten und Veränderungen unter der richtigen Therapie zu dokumentieren.

Eine generelle Limitation der Echokardiographie besteht darin, dass sie mehr als andere Verfahren von dem Untersucher und von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist. Die Qualität der Untersuchungsergebnisse hängt in erheblichem Maß von der Erfahrung des Untersuchers ab [37]. Die Echokardiographie birgt den Vorteil einer nicht invasiven Untersuchung ohne Strahlenbelastung. Sie ist am Patientenbett und auch bei Schwangeren ohne Folgen für das ungeborene Kind durchführbar.

In dieser Arbeit ist der RA-LA-Quotient anhand der Größe des rechten und linken Atriums gemessen worden. Aktuell wird die Messung des Volumens des rechten und linken Atriums empfohlen. Die Volumenmessung ermöglicht eine bessere Dokumentation der Größenveränderung und eine bessere Beurteilung des Remodelings [59]. Zukünftig könnte daher der Quotient aus rechtsatrialem und linksatrialem Volumen untersucht werden.

#### 4.8 Schlussfolgerung/Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit ist die prognostische Aussagekraft des RA-LA-Quotienten bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu untersuchen. Durch die Evaluation des RA-LA-Quotienten erhofft man sich die Prognose der Patienten noch vor Behandlungsbeginn besser einschätzen zu können und die richtige Therapieoption auswählen zu können.

Für PAH-Patienten und CTEPH-Patienten wurde für den RA-LA-Quotienten ein Cut-off-Wert vorgeschlagen, bei welchem sich ein signifikant differentes Überleben während der Nachbeobachtungszeit präsentiert. Für PAH-Patienten ist dies der Cut-off-Wert 1,2, für CTEPH-Patienten der Cut-off-Wert 0,9. Die Ergebnisse der Analyse nach Kaplan-Meier konnten dieses für das Teilkollektiv PAH bestätigen. Für das Teilkollektiv CTEPH gilt es, weitere Analysen mit einer größeren Fallzahl durchzuführen. Für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten konnte ebenfalls der Cut-off-Wert 1,2 vorgeschlagen werden. Für die weiteren Teilkollektive konnte aktuell kein RA-LA-Quotient Cut-off-Wert vorgeschlagen werden. Hier gilt es zukünftig weitere Studien mit größeren Fallzahlen je Teilkollektiv durchzuführen.

Es stellt sich jedoch auch die Frage, wie sich der RA-LA-Quotient unter einer adäquaten Therapie verändert und welche Aussagen die Veränderung auf die Prognose haben. Hierbei müssen ebenfalls Begleiterkrankungen mitberücksichtigt werden, da diese sowohl den RA-LA-Quotienten als auch die Prognose beeinflussen können.

---

## 5. Zusammenfassung

Die retrospektive Studie mit insgesamt 598 Patienten aus dem Kollektiv der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg, davon 147 in dem Teilkollektiv „keine PH“, liefert erste Ansätze für die Beurteilung des in der transthorakalen Echokardiographie gemessenen RA-LA-Quotienten unter prognostischen Gesichtspunkten für das Krankheitsbild PH. Dazu wurden Cut-off-Werte, berechnet durch einen Mediansplit, betrachtet.

In dem Kollektiv aller PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V) und dem aller Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie konnte ein signifikant höherer RA-LA-Quotient bei den verstorbenen Patienten evaluiert werden. Für das Kollektiv der Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie konnte auch eine prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden.

Für das Teilkollektiv PAH konnte ebenfalls eine signifikante prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden. PAH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten größer als 1,2 weisen ein kürzeres Überleben auf, zudem konnte eine kürzere Gehstrecke und jeweils deutlicher pathologische hämodynamische Werte nachgewiesen werden. In dieser Arbeit wird der RA-LA-Quotient mit einem Cut-off-Wert 1,2 als neuer Surrogatmarker für die Abschätzung der Prognose für das Teilkollektiv PAH vorgeschlagen.

Für das Teilkollektiv PH II und PH III konnte keine prognostische Bedeutung des RA-LA-Quotienten erarbeitet werden. Für das Teilkollektiv CTEPH hat der RA-LA-Quotient bei einem Cut-off-Wert von 0,9 eine signifikante prognostische Aussagekraft. CTEPH-Patienten mit einem RA-LA-Quotienten größer als 0,9 haben ein längeres Überleben.

Limitierend für diese retrospektive Studie ist zum einen, dass die Patienten nicht alle therapienaiv waren. Zum anderen ist das Teilkollektiv „keine PH“ nicht als gesundes Teilkollektiv der Normalbevölkerung anzusehen, da hier symptomatische Patienten nach Ausschluss einer PH betrachtet wurden.

Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen pro Teilkollektiv und der Analyse des RA-LA-Quotienten für therapienaive Patienten und solche unter Therapie sind notwendig, um die genaue prognostische Aussagekraft weiter zu beleuchten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Marra, A.M., et al., Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 2015. 195: p. 19-26.
2. Goldberg, A.B., W. Mazur, and D.K. Kalra, Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017. 7(4): p. 405-417.
3. Hoeper, M.M., et al., Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. 114(5): p. 73-84.
4. Ryo, K., et al., Characterization of right ventricular remodeling in pulmonary hypertension associated with patient outcomes by 3-dimensional wall motion tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015. 8(6).
5. Szturmowicz, M., A. Kacprzak, and J. Kus, Pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung diseases - is there any benefit of PAH-specific therapy? *Adv Respir Med*, 2017. 85(4): p. 216-223.
6. 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.
7. Galie, N., et al., An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*, 2019. 53(1).
8. Simonneau, G., et al., Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2019. 53(1).
9. Galie, N., et al., Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004. 25(24): p. 2243-78.
10. 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.
11. Simonneau, G., et al., Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D34-41.
12. Humbert, M., et al., Definition and classification of pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*, 2013. 218: p. 3-29.
13. Hoeper, M.M., et al., Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D42-50.
14. Rosenkranz, S., et al., [Pulmonary Hypertension: Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. 141(24): p. 1778-1782.
15. Gurtner, H.P., Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa*, 1985. 27(2-3): p. 160-71.

16. Montani, D., et al., Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*, 2013. 8: p. 97.
17. Simonneau, G., et al., Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S43-54.
18. Baldi, F., et al., Optimal management of pulmonary arterial hypertension: prognostic indicators to determine treatment course. *Ther Clin Risk Manag*, 2014. 10: p. 825-39.
19. Cottin, V., et al., Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*, 2010. 35(1): p. 105-11.
20. Held, M., et al., Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J*, 2014. 43(1): p. 156-65.
21. Hoeper, M.M., et al., Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S85-96.
22. Pengo, V., et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004. 350(22): p. 2257-64.
23. Bonderman, D., et al., Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009. 33(2): p. 325-31.
24. Klok, F.A. and M.V. Huisman, Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth J Med*, 2010. 68(9): p. 347-51.
25. Lang, I.M. and M. Madani, Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2014. 130(6): p. 508-18.
26. Bazmpani, M.A., et al., Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: experience from two expert centers. *Hellenic J Cardiol*, 2017.
27. Hoeper, M.M., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension at the crossroad. *Eur Respir J*, 2014. 43(5): p. 1230-2.
28. Peacock, A.J., Pulmonary hypertension after splenectomy: a consequence of loss of the splenic filter or is there something more? *Thorax*, 2005. 60(12): p. 983-4.
29. Silva, D.R., et al., Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol*, 2009. 35(2): p. 179-85.
30. Pesto, S., et al., Pulmonary Hypertension – New Trends of Diagnostic and Therapy. *Med Arch*, 2016. 70(4): p. 303-7.
31. Behr, J. and J.H. Ryu, Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 2008. 31(6): p. 1357-67.
32. Held, M., et al., [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. 139(33): p. 1647-52.

33. Bossone, E., et al., Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest*, 2005. 127(5): p. 1836-43.
34. 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.
35. Rudski, L.G., et al., Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. 23(7): p. 685-713; quiz 786-8.
36. Doutreleau, S., et al., Right Heart Hemodynamics in Pulmonary Hypertension- An Echocardiography and Catheterization Study. *Circ J*, 2016. 80(9): p. 2019-25.
37. McLaughlin, V.V., et al., Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D73-81.
38. Grunig, E., et al., Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*, 2011. 81(5): p. 394-401.
39. Haeck, M.L. and H.W. Vliegen, Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Heart*, 2014.
40. 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.
41. Hoeper, M.M., Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2015. 24(136): p. 272-82.
42. Benza, R., S. Mathai, and S.D. Nathan, sGC stimulators: Evidence for riociguat beyond groups 1 and 4 pulmonary hypertension. *Respir Med*, 2016.
43. Galie, N., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009. 30(20): p. 2493-537.
44. 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. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161(2 Pt 1): p. 487-92.

45. Simonneau, G., et al., Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*, 2016. 4(5): p. 372-80.
46. McLaughlin, V.V., A. Shillington, and S. Rich, Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002. 106(12): p. 1477-82.
47. Enright, P.L., The six-minute walk test. *Respir Care*, 2003. 48(8): p. 783-5.
48. Wensel, R., et al., Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 2002. 106(3): p. 319-24.
49. Raymond, R.J., et al., Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(7): p. 1214-9.
50. Forfia, P.R., et al., Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(9): p. 1034-41.
51. Nagaya, N., et al., Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000. 102(8): p. 865-70.
52. Maries, L. and I. Manitiu, Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*, 2013. 24(7): p. 286-9.
53. 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.
54. Leuchte, H.H., et al., Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(5): p. 764-70.
55. Ana Terra Fonseca, B., et al., Multifactorial Etiology Pulmonary Hypertension in a Patient with Sarcoidosis. *Case Rep Cardiol*, 2016. 2016.
56. Budas, G.R., et al., ASK1 Inhibition Halts Disease Progression in Preclinical Models of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017.
57. Kruzliak, P., J. Maruyama, and K. Maruyama, Role of nitric oxide in pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension. *Vitam Horm*, 2014. 96: p. 407-24.
58. Vonk-Noordegraaf, A., et al., Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D22-33.
59. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016. 17(4): p. 412.

60. Opitz, C.F., S. Gläser, and R. Ewert, Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. *Dtsch med Wochenschr*, 2009. 134(S 05): p. S167-S169.
61. Singh, I., K.C. Ma, and D.A. Berlin, Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease. *Am J Med*, 2016. 129(4): p. 366-71.
62. Zangiabadi, A., C.G. De Pasquale, and D. Sajkov, Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 739674.
63. 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.
64. Held, M., et al., Left atrial enlargement is not rare in PAH- RA/LA ratio is significantly lower in PH due to left heart disease. *European Respiratory Journal*, 2013. 42(Suppl 57).
65. Tonelli, A.R., et al., Prognostic value of echocardiographic changes in patients with pulmonary arterial hypertension receiving parenteral prostacyclin therapy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014. 27(7): p. 733-741.e2.
66. Bustamante-Labarta, M., et al., Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. 15(10 Pt 2): p. 1160-4.
67. Aviram, G., et al., Identification of Pulmonary Hypertension Caused by Left-Sided Heart Disease (World Health Organization Group 2) Based on Cardiac Chamber Volumes Derived From Chest CT Imaging. *Chest*, 2017. 152(4): p. 792-799.
68. Chow, V., et al., Right atrial to left atrial area ratio on early echocardiography predicts long-term survival after acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*, 2013. 11: p. 17.
69. Lang, R.M., et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. 28(1): p. 1-39.e14.
70. Lang, R.M., et al., Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. 18(12): p. 1440-63.
71. Garcia, D., S. MacDonald, and T. Archer, Two different approaches to the affective profiles model: median splits (variable-oriented) and cluster analysis (person-oriented). *PeerJ*, 2015. 3: p. e1380.

72. Zwiener, I., M. Blettner, and G. Hommel, Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International*, 2011. 108(10): p. 163-9.
73. McGoon, M.D. and D.P. Miller, REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*, 2012. 21(123): p. 8-18.
74. Olsson, K.M., et al., Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*, 2014. 129(1): p. 57-65.
75. Pittrow, D., et al., [International, prospective register for the documentation of first-line and maintenance therapy in patients with pulmonary hypertension (CompERA-XL)]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009. 134 Suppl 5: p. S173-5.
76. Zelniker, T.A., et al., The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol*, 2018. 107(6): p. 460-470.
77. Hoeper, M.M., et al., Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*, 2013. 168(2): p. 871-80.
78. Gall, H., et al., The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*, 2017. 36(9): p. 957-967.
79. Goda, A., et al., The Prognostic Utility of a Simplified Biventricular Echocardiographic Index of Cardiac Remodeling in Patients with Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016. 29(6): p. 554-60.
80. Fijalkowska, A., et al., Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2006. 129(5): p. 1313-21.
81. Benza, R.L., et al., Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*, 2010. 122(2): p. 164-72.
82. Hoeper, M.M. and J. Simon R. Gibbs, The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *European Respiratory Review*, 2014. 23(134): p. 450-457.
83. Ling, Y., et al., Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186(8): p. 790-6.
84. McGoon, M.D., et al., Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D51-9.

85. Safdar, Z., M. Katz, and A. Frost, Computed axial tomography evidence of left atrial enlargement: a predictor of elevated pulmonary capillary wedge pressure in pulmonary hypertension. *Int J Gen Med*, 2010. 3: p. 23-9.
86. Lopes, A.A. and N.Y. Maeda, Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. *Chest*, 1998. 114(5): p. 1276-82.
87. Sachdev, A., et al., Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2011. 139(6): p. 1299-309.
88. Humbert, M., et al., Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(9): p. 1023-30.
89. Bhatta, L., et al., Prevalence and trend of COPD from 1995-1997 to 2006-2008: The HUNT study, Norway. *Respir Med*, 2018. 138: p. 50-56.
90. Matos, E.G.d., et al., Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. *SUCHT*, 2016. 62(5): p. 271-281.
91. Kelly, N.F., et al., The relative atrial index (RAI)--a novel, simple, reliable, and robust transthoracic echocardiographic indicator of atrial defects. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. 23(3): p. 275-81.
92. Chebib, N., et al., Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. *Pulm Circ*, 2018. 8(2): p. 2045894018775056.
93. Mouratoglou, S.A., et al., Right Atrial Function Predicts Clinical Outcome in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018.
94. Bredfeldt, A., et al., Increased right atrial volume measured with cardiac magnetic resonance is associated with worse clinical outcome in patients with pre-capillary pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail*, 2018.
95. Ruiz-Cano, M.J., et al., Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2009. 28(6): p. 621-7.
96. Vaziri, S.M., et al., Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1994. 89(2): p. 724-30.
97. Rottlaender, D., et al., Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS One*, 2012. 7(3): p. e33902.
98. Ghio, S., et al., Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 2010. 140(3): p. 272-8.
99. Ghio, S., et al., Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 2011. 107(4): p. 628-32.

100. Grabysa, R. and Z. Wankowicz, Can Echocardiography, Especially Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Measurement, Predict Pulmonary Hypertension and Improve Prognosis in Patients on Long-Term Dialysis? *Med Sci Monit*, 2015. 21: p. 4015-22.
101. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, Wikström G, Rådegran G. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4175-4181. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257. PMID: 28575277.
102. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700740. doi: 10.1183/13993003.00740-2017. PMID: 28775047.
103. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017. PMID: 28775050.
104. Römmelt, M. Analyse der Herzvorhöfe bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. 2019.
105. Simonneau G, Hoeper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. *Eur Heart J Suppl*. 2019 Dec;21(Suppl K):K4-K8. doi: 10.1093/eurheartj/suz211. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31857795; PMCID: PMC6915058.
106. Rosenkranz S, Diller GP, Dumitrescu D, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Held M, Kaemmerer H, Klose H, Kovacs G, Konstantinides S, Lang IM, Lange TJ, Leuchte H, Mayer E, Olschewski A, Olschewski H, Olsson KM, Opitz C, Schermuly RT, Seeger W, Wilkens H, Hoeper MM. Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension [Hemodynamic Definition of Pulmonary Hypertension: Commentary on the Proposed Change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Sep;144(19):1367-1372. German. doi: 10.1055/a-0918-3772. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31277079.

## Appendix

### I Abkürzungsverzeichnis:

6-MWT	6-Minuten-Gehtest
AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]
BNP	Brain natriuretic Peptid
CI	Cardiac Index/Herzindex
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
DLCO <sub>2</sub>	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EQ CO <sub>2</sub>	Ventilatorisches Äquivalent für CO <sub>2</sub>
EQ O <sub>2</sub>	Ventilatorisches Äquivalent für O <sub>2</sub>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
iPAH	Idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEI	Linksventrikulärer Exzentrizitäts-Index
Max.	Maximum
Min.	Minimum
mPAP	Mittlerer pulmonaler arterieller Druck
n.def.	Nicht definiert
NT-proBNP	N-terminales Propeptid BNP
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonal-arterieller Wedge Druck/ pulmunal-arterieller Verschlussdruck
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PH II	Pulmonale Hypertonie Typ II (pulmonale Hypertonie in Folge von chronischer Linksherzerkrankung)
PH III	Pulmonale Hypertonie Typ III (pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankung/Hypoxie)
präPH	Gepooltes Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	Rechtes Atrium
RA-LA-Quotient	Quotient aus rechtem und linken Atrium
RHK	Rechtsherzkatheter

RV	Rechter Ventrikel
sPAP	Systolic pulmonary artery pressure/systolischer pulmonal-arterieller Druck
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SR	Sinusrhythmus
SvO <sub>2</sub>	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organisation
zw.	Zwischen

## II Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Patienten-Selektion und Generierung des zu analysierenden Patientenkollektivs aus Patienten der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	23
Abbildung 2: Mediansplit für die Berechnung des RA-LA-Quotienten für sämtliche Teilkollektive. ....	28
Abbildung 3: Anzahl der verstorbenen Patienten im ersten Jahr nach Erstvorstellung in den jeweiligen Teilkollektiven.. ....	32
Abbildung 4: RA-LA-Quotient bei verstorbenen/nicht verstorbenen Patienten für das Kollektiv der PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH, PH V).....	57
Abbildung 5: Mittleres Überleben der Patienten des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 1,2$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz.. ....	67
Abbildung 6: Mittleres Überleben in Monaten der Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. ....	70
Abbildung 7: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Teilkollektiv Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert $> / \leq 1,2$ . ....	73
Abbildung 8: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert $> / \leq 0,9$ . ....	75
Abbildung 9: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert $> / \leq 0,8$ . ....	77
Abbildung 10: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Kollektiv aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH V-Patienten) nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert $> / \leq 1,2$ . ....	77
Abbildung 11: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten mit einem Cut-off-Wert $> / \leq 1,2$ . ....	80

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie nach dem Vorschlag des 6. Weltsymposiums 2018 in Nizza [8] und nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2015 [34], eigene Darstellung. ....	4
Tabelle 2: Klassifikation der PH nach der Nizza-Definition 2018 [3, 8, 11], eigene Darstellung. ....	5
Tabelle 3: Erhobene Parameter in der Echokardiographie und deren Anzahl zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. ....	27
Tabelle 4: Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs mit kompletten echokardiographischen Datensätzen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	31
Tabelle 5: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Gesamtkollektiv bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.. ....	33
Tabelle 6: Aufgliederung des Gesamtkollektivs in Teilkollektive anhand der Diagnose. ....	34
Tabelle 7: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.. ....	35
Tabelle 8: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg... ..	36
Tabelle 9: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	36
Tabelle 10: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.. ....	37
Tabelle 11: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv „keine PH“ bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	37
Tabelle 12: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	38
Tabelle 13: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.. ....	39
Tabelle 14: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	40
Tabelle 15: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	41
Tabelle 16: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	41
Tabelle 17: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg. ....	42

Tabelle 18: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	43
Tabelle 19: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	44
Tabelle 20: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	45
Tabelle 21: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	45
Tabelle 22: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	46
Tabelle 23: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	47
Tabelle 24: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	48
Tabelle 25: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	49
Tabelle 26: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	49
Tabelle 27: Anthropometrische Daten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	50
Tabelle 28: Übersicht über die WHO-Funktionsklassen im Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	51
Tabelle 29: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und der Blutgase für das Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	51
Tabelle 30: Übersicht über die Ergebnisse der Echokardiographie für das Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	53
Tabelle 31: Übersicht über die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung für das Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	53
Tabelle 32: Übersicht über die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten pro Teilkollektiv/gepooltem Kollektiv bei Erstvorstellung in der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg.....	55

Tabelle 33: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), des linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im Kollektiv der PH-Patienten (PAH, PH II, PH III, CTEPH und PH V), .....	56
Tabelle 34: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten im Kollektiv präPH (PAH, PH III, CTEPH),.....	58
Tabelle 35: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv „keine PH“ .....	59
Tabelle 36: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv pulmonal arterielle Hypertonie. ....	60
Tabelle 37: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen den verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen. ....	61
Tabelle 38: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen. ....	62
Tabelle 39: Vergleich der Größen des rechten Atriums (RA), linken Atriums (LA) und des RA-LA-Quotienten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten in dem Teilkollektiv chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie,.....	63
Tabelle 40: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ und $\leq / > 1,2$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das Kollektiv aus PH-Patienten (PAH-, PH II-, PH III-, CTEPH- und PH V-Patienten),.....	64
Tabelle 41: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ und $\leq / > 1,2$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz für das gepoolte Kollektiv aus PAH, PH III und CTEPH-Patienten (präPH). ....	65
Tabelle 42: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs pulmonal arterielle Hypertonie in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ und $\leq / > 1,2$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz. ....	66
Tabelle 43: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs Pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ und $\leq / > 1,2$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz. ....	67
Tabelle 44: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ und $\leq / > 1,2$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz.....	68
Tabelle 45: Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie in	

	Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ und $\leq / > 1,2$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz.....	69
Tabelle 46:	Darstellung des mittleren Überlebens in Monaten von Patienten des Teilkollektivs chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie in Abhängigkeit des RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,8$ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz.....	70
Tabelle 47:	Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 1,2$ .....	81
Tabelle 48:	Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankungen bei einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 1,2$ .....	83
Tabelle 49:	Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankungen bei einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ .....	84
Tabelle 50:	Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,9$ .....	85
Tabelle 51:	Darstellung der Parameter der funktionellen Kapazität, sowie hämodynamische und laborchemischer Parameter im Teilkollektiv Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie bei einem RA-LA-Quotienten $\leq / > 0,8$ .....	87
Tabelle 52:	Vergleich des PAH-Kollektivs aus der Missioklinik mit Daten aus dem REVEAL, COMPERA und Gießener Register .....	89
Tabelle 53:	Vergleich des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherzerkrankungen aus der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem Gießener Register. ....	90
Tabelle 54:	Vergleich des Teilkollektivs pulmonale Hypertonie in Folge von Lungenerkrankungen aus der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg mit Daten aus dem Gießener Register.. ....	91
Tabelle 55:	Vergleich des CTEPH-Kollektivs aus der Missioklinik mit Daten aus dem Gießener Kollektiv.....	92

#### IV Danksagung

Ich möchte Herrn Priv. Doz. Dr. Matthias Held und Herrn Prof. Dr. Berthold Jany für die Bereitstellung des Themas und die mir entgegengebrachte Unterstützung meinen Dank aussprechen. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Gülmisal Güder und Frau Dr. Elena Pfeuffer-Jovic.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Gudrun Hübner und der Arbeitsgruppe von Herrn Priv. Doz. Dr. Held für die Unterstützung, die geführten Diskussionen und die gute Zusammenarbeit.

Ein großes Dankeschön geht an die Mitarbeiter des Lehrstuhls für Klinische Epidemiologie und Biometrie, vor allem Frau Viktoria Rücker, für die statistische Beratung.