

**Messung des endtidalen Kohlenstoffdioxid-
Partialdruckes in der Ausatemluft für die
Diagnose einer pulmonalen Hypertonie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Herbst, Sophie Sabine Doris Imke

aus Hannover

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik und Poliklinik II - Pneumologie

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. H. Gall

Gutachter: Prof. Dr. Sauer

Tag der Disputation: 23. Mai 2022

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Ätiologie und Klassifikation	2
1.1.3 Diagnostik	3
1.2 Screening auf pulmonale Hypertonie - bisherige nichtinvasive Tests	5
1.2.1 Bildgebung	5
1.2.2 Biomarker	9
1.2.3 Lungenfunktionsdiagnostik, Spiroergometrie	11
1.2.4 Sonstige	14
1.3 Physiologie und Pathophysiologie des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses ..	17
1.3.1 Physiologie	17
1.3.2 Pathophysiologie	17
1.3.2.1 Lungenembolie als Beispiel der Totraumventilation	18
1.3.2.2 Atelektase als Beispiel des Shunts	18
1.3.3 Messung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses	19
1.4 Möglichkeit der Anwendung der Kapnographie bei Lungenembolie und bei pulmonaler Hypertonie	20
1.5 Fragestellung	23
2 Material und Methodik	24
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	24
2.2 Rechtsherzkatheter	24
2.3 Blutgase	24
2.4 Spiroergometrie	25
2.5 Statistische Auswertung	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs	26
3.1.1 Geschlechterverteilung	26
3.1.2 Diagnose	26
3.1.3 Anthropometrische Daten	27
3.1.4 PaCO ₂ Ruhe	28

3.2 Hämodynamik	30
3.3 Parameter Ventilation und Perfusion	36
3.4 Deskriptive Statistik	41
3.4.1 Korrelation des PetCO ₂ zwischen den Gruppen	41
3.4.2 ROC-Analyse	41
3.4.3 Grenzwerte PH gegen Ausschluss PH	44
3.4.4 Grenzwerte PH-Klassen	45
3.4.5 Grenzwerte PAH und CTEPH gegen Ausschluss PH	48
3.5 Zusammenhang PetCO ₂ und Hämodynamik	50
3.6 Vergleich der Güte der Testung	54
3.6.1 Geschlechterverteilung	54
3.6.2 Anthropometrische Daten	55
3.6.3 PaCO ₂ Daten	59
4 Diskussion	61
4.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate	61
4.2 PetCO ₂ und Hämodynamik	68
4.3 PetCO ₂ und beeinflussende Parameter	70
4.4 Limitationen der Arbeit	73
4.5 Ausblick	74
5 Zusammenfassung	76
6 Summary	77
7 Abkürzungen	78
8 Abbildungsverzeichnis	83
9 Tabellenverzeichnis	85
10 Literaturverzeichnis	86
11 Ethikvotum	97
12 Publikationsverzeichnis	101
13 Ehrenwörtliche Erklärung	102
14 Danksagung	103

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Pulmonale Hypertonie (PH) umfasst eine Vielzahl von Krankheiten unterschiedlicher Genese, die durch einen Anstieg des Druckes in der Pulmonalarterie (PAP) charakterisiert sind. Definiert ist die Erkrankung als ein in Ruhe erhöhter pulmonal arterieller Mitteldruck (mPAP) ≥ 25 mmHg gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK).[1][2] Der mPAP eines gesunden Menschen liegt bei 14 ± 3 mmHg, bei einer Obergrenze von 20 mmHg.[3] Ein Druck von 21-24 mmHg ist aufgrund fehlender Datenlage nicht genau definiert, geht aber mit erhöhter Mortalität und körperlicher Leistungseinschränkung des Patienten einher.[4] Eine Abgrenzung einer „PH bei Belastung“, d.h. eine Steigerung des mPAP auf ≥ 25 mmHg bei körperlicher Betätigung, ist nicht festgelegt. Studien legen jedoch eine unverhältnismäßige pulmonale Drucksteigerung im Vergleich zum Blutfluss unter körperlicher Anstrengung nahe.[3][4]

Anhand des pulmonal arteriellen Verschlussdruckes (pulmonal arterielle Wedge-Druck, PAWP) kann zwischen einer präkapillären oder einer postkapillären PH unterschieden werden. Die präkapilläre Form der PH ist durch einen PAWP ≤ 15 mmHg und einen pulmonalen Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance, PVR) > 3 Wood-Einheiten (WE = mmHg/l·min; dyn*sek*cm⁻⁵) definiert (s. Tab. 1).[2][3] Ein PAWP > 15 mmHg ist Zeichen einer postkapillären PH, bspw. einer PH infolge einer Linksherzerkrankung (pulmonal-venöse Hypertonie, PVH).[3]

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppe
PH	mPAP \geq 25 mmHg	Alle
Präkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH unklarer Genese
Postkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen 5. PH unklarer Genese
Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR \leq 3WE	
Kombiniert prä- und postkapilläre PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 WE	

mPAP=pulmonal arterieller Mitteldruck; PAWP=pulmonal arterielle Wedge-Druck/pulmonal arterielle Verschlussdruck; DPG=diastolischer Druckgradient; PVR=pulmonaler Gefäßwiderstand

Tabelle 1: Häodynamische Einteilung der PH [3]

1.1.2 Ätiologie und Klassifikation

Die Klassifikation der PH erfolgt in fünf große Gruppen. Maßgebend sind die hämodynamischen Eigenschaften, die jeweilige Therapie und die Ätiologie.[5][6][7][8]

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist durch verschiedene Läsionen und unkontrollierte Proliferation subendothelialer Zellen gekennzeichnet, welche schließlich zu einer Stenosierung und Obstruktion der Arterien führen. Diese kleinen pathologischen Umbauten stehen in Diskrepanz zu der klinischen Schwere der Erkrankung, selbst geringe Veränderungen der Lungengefäße können große Auswirkungen auf die Klinik haben.[5] Durch den erhöhten Druck in der Lungenstrombahn steigt die Nachlast für den rechten Ventrikel (RV). Der RV versucht durch Wandzunahme und Kontraktilitätssteige-

nung dies zu kompensieren. Bei einem Großteil der Patienten ist jedoch dieser Adaptations-Mechanismus nicht ausreichend und die chronische Belastung bewirkt letztendlich eine Rechtsherzinsuffizienz.[9][10] Für die Prognose der PH ist die Funktion des rechten Herzens, insbesondere des RV, entscheidender als der Zustand und die Drücke in den Pulmonalarterien.[6] Ein Großteil der PAH-Patienten verstirbt schließlich an fortschreitendem Rechtsherzversagen.[5][9]

Die Pathogenese der chronisch thromboembolischen PH (CTEPH) ist gekennzeichnet durch rezidivierende Embolien, die zu einer Stenose und Obstruktion der Pulmonalarterien führen.[5] Die Thromboembolien lagern sich intraluminal ab und fibrosieren, es können Anastomosen zwischen Lungenvenen und Bronchialarterien entstehen. Die richtige Diagnosestellung ist bei der CTEPH besonders wichtig (s. Kap. 1.1.3 Diagnostik), da sie prinzipiell heilbar ist. Die Patienten werden in erster Linie antikoaguliert und, wenn möglich, einer pulmonalen Endarteriektomie unterzogen.[5][11] Aufgrund der Pathogenese wird angenommen, dass initial eine Lungenembolie der auslösende Mechanismus ist. Vorherige Embolien wurden in einer prospektiven Studie bei einer Vielzahl der Patienten mit CTEPH festgestellt.[11][12]

1.1.3 Diagnostik

Aufgrund der unspezifischen, erst im Verlauf auftretenden Symptome, sucht ein Großteil der Patienten erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ärztlichen Rat. Dies führt zu einer späten Diagnosestellung und folglich zu einer deutlich schlechteren Prognose. Ohne Behandlung führt eine PH innerhalb weniger Jahre zum Tod.[4][5]

Die Diagnose PH wird aufgrund von Symptomen und verschiedenen Befunden nichtinvasiver Untersuchungen (s. Kap. 1.2 Screening auf pulmonale Hypertonie - bisherige nichtinvasive Tests) in Betracht gezogen. Es werden weitere Untersuchungen durchgeführt, die zu einer Bestätigung der Erkrankung und Feststellung der Ätiologie führen.[4] Hinsichtlich der Diagnosestellung ist die invasive RHK-Untersuchung obligat (s. Kap. 1.1.1 Definition).[1][3][13] Nichtinvasive Methoden, wie bspw. die Echokardiographie, erlauben lediglich eine abschätzende Beurteilung des kleinen Kreislaufes und sind fehleranfällig (s. unten).[3][4][14][15] Die PH-Entitäten PAH und ihre Untergruppe idiopathisch pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) werden als Ausschlussdiagnose nach Durchführung des RHK und Eliminierung aller weiteren möglichen ursächlichen Er-

krankungen gestellt.[16] Da eine PH vermehrt bei Patienten fortgeschrittenen Alters mit Komorbiditäten diagnostiziert wird, ist diese Diagnosestellung aufgrund der nötigen Differenzierung von Grunderkrankung und Begleiterkrankung erschwert.[4] In Nationen mit steigender Lebenserwartung ist eine wachsende Zahl von IPAH-Diagnosen bei älteren Patienten zu beobachten.[17] Im Vergleich zu jüngeren PH-Erkrankten weisen ältere Erkrankte bei Krankheitsfeststellung eine höhere funktionelle Klasse der Klassifikation der World Health Organization (WHO) (s. Tab. 2) und eine andere Hämodynamik auf. In der älteren Population sind ein niedrigerer mPAP und PVR bei gleichzeitig höherem PAWP zu beobachten. Weiterhin zeigt sich eine Korrelation des ansteigenden Alters mit einer Erniedrigung des mPAP. Zu beachten ist auch der Geschlechterunterschied zwischen der jüngeren und älteren Generation. Während die IPAH vor allem bei jungen Frauen diagnostiziert wird, sind in der älteren Generation beide Geschlechter nahezu gleichermaßen betroffen.[17]

WHO-Klasse	Bedeutung
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität, keine Symptome bei normaler Belastung
II	Leichte Einschränkungen der körperlichen Aktivität, normale Belastung führt zu Symptomen
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, schon leichte Belastung führt zu Symptomen
IV	Symptomfreie körperliche Aktivität ist unmöglich, geringste Belastung führt zu einer Zunahme der Symptome, Symptome können bereits in Ruhe vorhanden sein, manifeste Rechtsherzinsuffizienz

Symptome: Dyspnoe, Müdigkeit, thorakale Schmerzen, Synkopen

Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der PH nach WHO [18]

Klinisch präsentiert sich die PH vielfältig mit unterschiedlichsten Symptomen, die sich erst bei Progression der Erkrankung manifestieren. Zu den Beschwerden zählen u.a. (belastungsinduzierte) Dyspnoe, körperliche Schwäche, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Synkopen, Angina pectoris, Zunahme des Bauchumfanges, Ödeme und trockener Husten. Die körperliche Untersuchung kann Hinweise auf das Vorliegen einer PH liefern, wobei im Gegensatz zum Herzen die Lungenauskultation bei PAH oft unauffällig ist. Mögliche Auskultationsbefunde des Herzens umfassen einen rechtsventrikulären dritten

Herzton, eine betonte Pulmonaliskomponente des zweiten Herztons, ein diastolisches Herzgeräusch bei Pulmonalklappeninsuffizienz und bei Trikuspidalinsuffizienz ein Holosystolikum. Auf eine schwere Form der PH und die einhergehende, fortschreitende Rechtsherzbelastung deuten Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme und ein erhöhter Jugularvenendruck mit gestauten Halsvenen hin.[3][4][5][16][19]

Eine genaue Diagnose der PH-Entität ist notwendig, um anschließend die passende Behandlung festzulegen. Je nach Subklasse gibt es verschiedene Therapieansätze, die nur korrekt angewandt wirken und bei unpassender Diagnose das Krankheitsbild sogar verschlechtern können. Bezüglich der PAH existiert keine kurative Therapieoption, im Vordergrund steht die Vermeidung bzw. Verlangsamung des Fortschreitens und damit einhergehenden Verschlechterung der Erkrankung.[20][21][22]

1.2 Screening auf pulmonale Hypertonie - bisherige nichtinvasive Tests

Diverse nichtinvasive Untersuchungen werden bei Verdacht auf PH eingesetzt. Diese Methoden erlauben lediglich eine Abschätzung für das Vorliegen der Erkrankung. Ein sicherer Ausschluss oder eine Bestätigung der Diagnose sind nicht abschließend möglich. Hinsichtlich der Diagnoseakkuratheit unterscheiden sich die nichtinvasiven Untersuchungen stark voneinander. Allerdings muss keiner der hier aufgeführten Tests bei einem Patienten mit PH, auch im fortgeschrittenen Stadium, auffällig sein.[3][4][16]

1.2.1 Bildgebung

Eine Sonderrolle kommt der transthorakalen Echokardiographie (TTE) zu, sie entscheidet über das weitere diagnostische Vorgehen. Zum einen erlaubt die TTE eine Einschätzung einer evtl. vorhandenen PH, zum anderen auch eine Beurteilung möglicher Auslöser. Mittels Echokardiographie können zugrundeliegende kardiale Ursachen wie Klappenfehler, Shunts oder eine Linksherzerkrankung beurteilt und sowohl morphologische als auch funktionelle Aussagen getroffen werden.[3][4][23][24] Morphologische Hinweise für eine PH sind u.a. eine Dilatation des rechten Herzens, der zentralen Pulmonalarterie (PA) oder der Vena cava inferior, eine Hypertrophie des RV oder eine pathologische Septumbewegung. Funktionell werden die Funktion des RV, der systolische PAP (sPAP) und weitere hämodynamische Parameter mittels TTE geschätzt.[15][16]

Die Funktion des RV ist ein wichtiges Kriterium, welche mithilfe der systolischen Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) bewertet wird.[1][16][23][25][26] Während das Alter diesen Parameter nicht beeinflusst, zeigen sich je nach Geschlecht Unterschiede. Im Mittel weisen Männer eine höhere TAPSE als Frauen auf.[27] Im RV sind, anders als im linken Ventrikel (LV), die Kardiomyozyten eher longitudinal als zirkulär angeordnet. TAPSE erfasst diese longitudinale Kontraktion des RV, welche der systolischen Funktion entspricht. Diese Einschätzung des RV erlaubt eine Berechnung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF). Sato et al. stellten eine signifikante Korrelation zwischen TAPSE und der RVEF fest, die sich durch eine vereinfachte Formel annähernd beschreiben lässt: $RVEF = 2 \cdot TAPSE$. [28] Ein Grenzwert von $TAPSE \geq 20$ mm ist ein Marker für eine erhaltene RVEF.[29]

Der sPAP wird mithilfe der Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (tricuspid regurgitation velocity, TRV) näherungsweise bestimmt und kann leicht über- oder unterschätzt werden.[15][16] Durch die echokardiographische Bestimmung dieses Parameters werden allerdings nicht alle Patienten mit einer PH erfasst. Ermittelt wird die TRV aufgrund der Insuffizienz der Trikuspidalklappe, eine solche fehlt aber bei 10% der PH-Patienten - Fehldiagnosen sind die Folge.[4][30] Bestimmt wird der sPAP mittels der maximalen TRV und des Druckes im rechten Atrium (right atrial pressure, RAP). Der RAP wird anhand des Durchmessers der Vena cava inferior und ihrer Weitung während der Inspiration geschätzt. Zur Berechnung des sPAP aus den gemessenen Parametern wird eine vereinfachte Form der Bernoulli-Gleichung genutzt: $sPAP = 4 \cdot TRV^2 + RAP$. Mit dieser Formel wird der systolische Druck des RV errechnet, der dem sPAP entspricht. Dies gilt nur bei vorherigem Ausschluss einer Pulmonalstenose oder Stenose des rechtsventrikulären Ausflustraktes, andernfalls führt der Druckgradient über der Pulmonalklappe zu einer Überschätzung des sPAP.[31][32][33] Mithilfe dieser Parameter kann das Vorliegen einer PH beurteilt werden, ein $sPAP > 50$ mmHg und eine $TRV \geq 3,4$ m/sek stützen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung (s. Tab. 3). [32][33][34][35]

Diagnose mittels Echokardiographie	Echokardiographische Kriterien
PH unwahrscheinlich	TRV \leq 2,8 m/sek sPAP < 36 mmHg keine sonstigen Zeichen einer PH
PH möglich	TRV \leq 2,8 m/sek sPAP < 36 mmHg aber Zeichen einer PH <i>oder</i> TRV 2,9-3,4 m/sek sPAP 37-50 mmHg keine/und Zeichen einer PH
PH wahrscheinlich	TRV >3,4 m/sek sPAP > 50 mmHg keine/und Zeichen einer PH

TRV=Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit; sPAP=systolisch pulmonal arterieller Druck

Tabelle 3: Echokardiographisch geschätzte Wahrscheinlichkeit für eine PH [35]

Ferner ist eine näherungsweise Ermittlung des mPAP über verschiedene Möglichkeiten der TTE möglich. Eine Option ist die Ableitung vom ermittelten sPAP: $mPAP = 0,61 \cdot sPAP + 2 \text{ mmHg}$. Auch kann eine Näherung anhand der maximalen pulmonalen Regurgitationsgeschwindigkeit (pulmonary regurgitation velocity, PRV) erfolgen: $mPAP = 4 + PRV^2 + RAP$. [31][36] Für die Entdeckung einer PH erwies sich in der Studie von Er et al. ein Grenzwert $\geq 25,5 \text{ mmHg}$ für den echokardiographisch geschätzten mPAP als sinnvoll. [36] Nicht notwendige RHK-Untersuchungen wurden hierdurch vermindert (s. Tab. 6). [31][36] Zusätzlich mit in die Bewertung des TTE für eine mögliche PH sollten auch weitere Zeichen der Erkrankung einfließen. Trotz der vielfältigen Möglichkeiten dieser Untersuchungsmethode ist ein sicherer Ausschluss einer PH nicht möglich. [32][33][34][35]

Eine Thoraxröntgenaufnahme ist bei einer Vielzahl der PH-Patienten auffällig, für die Diagnosestellung aber nicht zuverlässig genug. Als Zeichen einer PH kann die Aufnahme eine Kardiomegalie (insbesondere des rechten Herzens), eine Erweiterung der PA oder eine Minderung der peripheren Blutgefäßfüllung aufweisen. [3][16] Besonders genau ist die Beurteilung der PA, welche bei PH dilatiert ist, in Kombination mit weiteren radiologischen Besonderheiten. Miniati et al. zeigten, dass eine prominente PA kombiniert mit einem weiteren Kriterium die Wahrscheinlichkeit einer PH vorhersagen kann. Zu den Kriterien zählen ein Abbruch der Gefäße in der Peripherie, ein isoliert vergrößerter RV und ein Durchmesser der absteigenden rechten PA $> 16 \text{ mm}$. Gelegentlich

werden auch bei Gesunden auffällige PA beobachtet, ihre alleinige Betrachtung ist folglich nicht sicher genug. 10% der IPAH-Erkrankten zeigen keine Auffälligkeiten im Röntgenbild, ein letztendlicher Krankheitsausschluss ist daher nicht möglich.[3][16][35]

Die Computertomographie (CT) und die CT-Angiographie lassen ebenfalls Aussagen über eine mögliche PH zu. Mittels CT können das Lungenparenchym und die Größe der zentralen PA beurteilt werden. Weiterhin erlaubt diese Untersuchungsmethode Abschätzungen von Gefäß- und Herzdurchmesser. Zugrundeliegende Ursachen wie Lungenerkrankungen und eine evtl. vorhandene CTEPH können beurteilt werden.[3][4][16][18][37][38] Als diagnostisch sinnvoll wird der Durchmesser der zentralen Pulmonalarterie (PAD) und dessen Verhältnis zu dem der Aorta ascendens (AA) erachtet.[39][40][41] Als Hinweise für eine PH werden in den Leitlinien ein $PAD \geq 29$ mm, die Verhältnisse von segmentaler Arterie:Bronchus $> 1:1$ in drei bis vier Lappen und von $PA/AA \geq 1,0$ aufgezählt.[3] Allerdings weichen die Grenzwerte für den PAD je nach Studie voneinander ab und zeigen daher Schwankungen hinsichtlich Spezifität und Sensitivität. In der Studie von Terpenning et al. wurde ein Grenzwert $\geq 31,5$ mm für den PAD festgelegt. Dieser wies allerdings nur eine gute Sensitivität bei eingeschränkter Spezifität auf und sollte daher mit Vorsicht betrachtet werden (s. Tab. 6).[39] Das Verhältnis von RV/LV mit einem Grenzwert $\geq 1,20$ in Kombination von PA/AA verbessert die Akkuratheit der Aussage über das Vorliegen einer PH noch (s. Tab. 6).[42][43] Differentialdiagnostisch kann eine dilatierte PA Folge einer anderen Erkrankung, bspw. einer Lungenfibrose, sein und ist dann nicht Zeichen einer PH.[41][43] Daher ist die CT-Untersuchung nicht als klinische Routineuntersuchung zu verstehen und sollte nur als wegweisendes Diagnostikum bei Verdacht durchgeführt werden. Auffälligkeiten bestätigen eine PH nicht und sollten stets genauere Untersuchung nach sich ziehen. Die CT ist somit besser für die Klärung der Ätiologie anstatt der alleinigen Diagnosestellung geeignet.[38][40][41] Ebenfalls für die bildgestützte Diagnose brauchbar ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Sie erlaubt eine Beurteilung der Funktion, der Gestalt und der Größe des RV sowie eine Schätzung des PAP. Ferner werden Aussagen über den Verlauf der Krankheit möglich.[3][18][38] Genutzt werden sowohl die Magnetresonanzperfusionstomographie (Perfusions-MRT) als auch die Magnetresonanzangiographie (MRA). Die MRA zeichnet sich durch eine höhere räumliche, dafür geringere zeitliche Auflösung aus. Folglich wird sie bevorzugt für die Darstellung der strukturellen Information der pulmonal arteri-

ellen und pulmonal venösen Systeme eingesetzt. Das Perfusions-MRT eignet sich aufgrund der besseren zeitlichen Auflösung für die Schätzung der Kapillarperfusion.[44] Um die Wahrscheinlichkeit einer PH einzuschätzen, wird häufig der ventrikuläre Gewichtsindex (ventricular mass index, VMI) herangezogen. Er beschreibt das Verhältnis der Masse des RV zu dem des LV und spiegelt die chronische Druckbelastung des RV wider. Bei PH-Patienten ist der VMI signifikant größer ($\geq 0,4$) als bei Nicht-PH-Erkrankten (s. Tab. 6).[45][46] Allerdings werden bei der Beurteilung des MRT häufig Parameter unterschätzt. Dies ist besonders bei milden und leicht verlaufenden PH-Erkrankungen der Fall, die häufig nur mit sehr geringen Änderungen des kardiopulmonalen Systems einhergehen. Es gibt eine Vielzahl weiterer, noch nicht genau beurteilter Parameter, die unterschiedlich exakt eine PH vorhersagen können.[38][46]

Eine weitere Untersuchung für die Bestimmung der PH-Ätiologie ist die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie (V/Q-Szintigraphie) der Lunge. Primär wird diese Methode für die Diagnose der kurativen CTEPH eingesetzt. Bei PAH ist die Untersuchung nicht pathologisch oder zeigt nur kleinste Perfusionsdefekte. Aufgrund der veränderten Perfusion sind Störungen im Ventilations-Perfusions-Verhältnis (V/Q-Verhältnis) sichtbar. Im Gegensatz zum häufiger eingesetzten CT oder der CT-Angiographie ist diese Methode deutlich sensitiver, distale Perfusionsdefekte werden besser dargestellt und entdeckt.[3][37][47][48] In den Leitlinien wird aufgrund dessen explizit die V/Q-Szintigraphie empfohlen. Ist diese Untersuchung normal oder nur leicht auffällig, kann eine CTEPH mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Andersherum liegt bei einem auffälligen Befund mit großer Wahrscheinlichkeit die Erkrankung vor.[3][37][38][47][48]

1.2.2 Biomarker

Es gibt verschiedene Biomarker, die für die PH-Diagnostik herangezogen werden. Besonders hervorzuheben sind das brain natriuretic peptide (BNP) und das N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), welche bei Patienten mit PH in erhöhter Konzentration im Blut nachgewiesen werden können. BNP wird bei Stress durch Dehnung, Vorlast oder erhöhten Druck von den Kardiomyozyten freigesetzt. Folglich eignet sich dieser Biomarker zum Nachweis der Belastung, speziell der Vorlast, des RV und der Rechtsherzinsuffizienz.[4][49][50][51] BNP und auch NT-proBNP korrelieren mit den hämodynamischen Eigenschaften, der funktionellen Klasse (s. Tab. 2) und auch der

Überlebenszeit und Therapieansprache. Sie sind daher besonders geeignet für die Darstellung des Verlaufs.[49][52] Die Biomarker spiegeln die Auswirkungen der PH auf das Herz und nicht des pathologischen Remodelings wider. Korrelationen der Biomarker mit dem Herzminutenvolumen (HMV), dem mPAP und dem PVR konnten festgestellt werden. Allerdings zeigen sie keine Beziehung zum PAWP. Zu berücksichtigen bei der Bewertung der Biomarker ist, dass Patienten mit weit fortgeschrittener, schwerer PH auch normale Spiegel von BNP aufweisen können. BNP kann somit die Diagnose PH untermauern, nicht pathologische Werte schließen diese aber nicht aus.[51] Häufig wird das inaktive NT-proBNP bestimmt, dies ist in vivo und in vitro stabiler und länger nachweisbar. Ebenso wie das BNP korreliert dieser Biomarker mit der Funktion des RV. Die Erkrankung PH geht im Verlauf mit einer Rechtsherzinsuffizienz bis hin zum Rechtsherzversagen einher, sodass NT-proBNP bei den meisten Patienten im Blut nachgewiesen werden kann. Erhöhte Konzentrationen oder weitere Anstiege des NT-proBNP und BNP lassen daher Aussagen über das Herz und das damit verbundene Überleben zu.[53]

In der Pathogenese der PAH spielt ebenfalls der Signalweg des vascular endothelial growth factor (VEGF), welcher die Angiogenese beeinflusst, eine große Rolle.[54] Zu der Familie des VEGF-Signalweges gehören u.a. der placental growth factor (PlGF) und die soluble fms-like tyrosine kinase 1/soluble VEGF receptor 1 (sFlt1).[51] Signifikante Erhöhungen von sFlt1 zeigen sich bei der PAH und bei der PVH. PlGF war hingegen bei allen PH-Entitäten deutlich erhöht. Innerhalb des VEGF-Signalweges hat sFlt1 eine anti-angiogenetische Wirkung und ist der Gegenspieler des angiogenetischen PlGF.[51] [55][56] Zwar korrelieren beide nicht mit prognostischen Werten wie funktioneller Klasse, Hämodynamik, körperlicher Belastbarkeit und somit Schwere der Erkrankung, aber der große Vorteil dieser Biomarker liegt in der Frühdiagnose. Bei beginnender, milder oder leichter PH sind sie bereits im Plasma auffällig. Im Vergleich mit bspw. bildgebenden Verfahren, die häufig erst das Spätstadium der Erkrankung erfassen, erlauben sie eine frühe Einschätzung der Erkrankung (s. Tab. 6).[51]

BNP und NT-proBNP sind zuverlässige prognostische, wohingegen sFlt1 und PlGF sichere diagnostische Biomarker sind.[49][50][51]

1.2.3 Lungenfunktionsdiagnostik, Spiroergometrie

Ob der PH eine Lungen- oder Atemwegserkrankung zugrunde liegt, kann anhand einer Lungenfunktionsdiagnostik geprüft werden. Hierbei würde es sich dementsprechend um die Klasse 3 - PH infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie (PH due to lung disease, LD-PH) handeln (s. Tab. 1).[57] Eine unauffällige Spirometrie und Bodyplethysmographie sind bei PH-Erkrankungen anderer Ätiologie zu erwarten.[16][18] Bei PAH-Patienten kann die Erkrankung zu einer Verminderung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (D_{LCO}) führen, diese ist aber nicht obligat.[16] Ist die D_{LCO} eingeschränkt, korreliert dies meist negativ mit der funktionellen Klasse (s. Tab. 2) und der körperlichen Leistungsfähigkeit.[58][59][60]

Während der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) bei PH in der Regel normal oder nur leicht erniedrigt ist, ist der arterielle Kohlenstoffpartialdruck (P_aCO_2) häufig vermindert. Schon in Ruhe tritt bei der Erkrankung eine Hyperventilation ein, die zur Hypokapnie führt.[3][16][18][57][58][59][61][62] Verursachende Mechanismen der Hyperventilation sind nicht vollständig geklärt, u.a. spielen das niedrige HMV, die Einschränkung des V/Q-Verhältnisses und die eingeschränkte Sauerstoffversorgung eine Rolle. Auch regulatorische, den Atemantrieb fördernde Mechanismen und eine gesteigerte Rezeptorsensitivität werden als Ursache in Betracht gezogen.[62][63][64]

Zu den Belastungsuntersuchungen zählt die Spiroergometrie (Ergospirometrie/kardiopulmonaler Belastungstest), die sowohl bei Verdacht auf als auch im Verlauf der Erkrankung eingesetzt wird.[4][65] Diese Untersuchung erlaubt eine Bewertung des kardiopulmonalen Systems. Patienten mit PH weisen eine verminderte physische Belastbarkeit auf, die sich mit frühem Eintreten von Erschöpfung und Dyspnoe äußert (s. Kap. 1.1.3 Diagnostik). Hinweise auf eine PH können u.a. eine erniedrigte Spitzen-Sauerstoffaufnahme ($peakVO_2$) und ein verminderter Sauerstoff-Puls (O_2 -Puls) sein (s. Tab. 4).[65] [66] Der $peakVO_2$ erfasst nicht nur das pulmonale, sondern ebenso das kardiale und skeletale System. Er vermittelt daher einen zusammenfassenden Eindruck über die körperliche Leistungsfähigkeit und erlaubt Aussagen über die Prognose der Erkrankung. [66][67] Daneben ist der $peakVO_2$ mit dem Schlagvolumen und dem PAP assoziiert. Eine Minderung der Sauerstoffaufnahme geht mit einem kleinerem Schlagvolumen und einem höheren PAP einher.[68] Als Näherung für das Schlagvolumen wird der O_2 -Puls betrachtet. Die mit der Erkrankung einhergehende Rechtsherzinsuffizienz führt zu ei-

nem erniedrigten HMV, bzw. zu einer mangelnden Anpassung dieses Volumens an die Belastung. Aufgrund des fehlenden Anstiegs des Schlagvolumens und des geringen O₂-Gehaltes des arteriellen Blutes unter Belastung ist der O₂-Puls vermindert.[67] Mittels Pulsoxymetrie wird die Sauerstoffsättigung geschätzt, diese ist bei einem Abfall von mehr als 5% unter Belastung Zeichen einer nicht normalen, belastungsinduzierten Hypoxämie.[68] Bei PH-Erkrankten lässt sich mit Aufnahme bis zum Maximum der Belastung ein signifikanter Abfall der Sauerstoffsättigung messen. Je schwerer die Erkrankung, desto größer ist diese Absenkung.[69] Ferner können eine erhöhte Atemminutenvolumen/CO₂-Abgabe-Slope (Atemäquivalent für CO₂, VE/VCO₂-Slope) und ein verminderter endtidaler Kohlendioxiddruck (P_{et}CO₂) an der anaeroben Schwelle Hinweise für eine PH sein.[18][65] Weiterhin ist die anaerobe Schwelle der PH-Patienten erniedrigt, diese korreliert mit der Schwere der Erkrankung und ist Ausdruck der reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit und -toleranz.[65][69]

Parameter	Einheit	Muster bei PH
Leistung	Watt	↓
peakVO ₂	ml/min (*kg)	↓
VE	l/min	↑
AF	min ⁻¹	↑
VE/VCO ₂	-	↑
P _{et} CO ₂	mmHg	↓
P _a CO ₂	mmHg	↓
P _{et} O ₂	mmHg	↑
P _a O ₂	mmHg	(↓)
S _a O ₂	%	(↓)-↓
Herzfrequenz	min ⁻¹	↑
O ₂ -Puls	ml	↓

peakVO₂=Spitzen-Sauerstoffaufnahme; VE=Atemminutenvolumen; AF=Atemfrequenz; VE/VCO₂=Atemäquivalent für CO₂; P_{et}CO₂=endtidaler Kohlendioxiddruck; P_aCO₂=arterieller Kohlendioxiddruck; P_{et}O₂=endtidaler Sauerstoffdruck; P_aO₂=arterieller Sauerstoffdruck; S_aO₂=arterielle Sauerstoffsättigung

Tabelle 4: Relevante PH-Kenngrößen einer Spiroergometrie [18]

Zurückzuführen ist dies u.a. auf den pathologischen Lungenaufbau, der zu einem gestörten V/Q-Verhältnis mit gesteigerter Totraumventilation führt. Als wichtiger Parameter einer gestörten Ventilation gilt der P_{et}CO₂, welcher abhängig von dem P_aCO₂ und dem V/Q-Verhältnis ist und somit eine Abschätzung dieser beiden erlaubt.[23][66][68] Unter

Belastung nimmt der ventilatorische Bedarf zu, das Herz kann das Schlagvolumen jedoch nicht an die gesteigerte Ventilation anpassen. Dies führt zu einer früh einsetzenden Laktatazidose, welche ebenso die Hyperventilation induziert. Die CO_2 -Produktion übersteigt den O_2 -Bedarf und führt zu einer Hypoxämie, welche ebenfalls die Atemfrequenz (AF) steigert und wiederum eine Hypokapnie bedingt. Insgesamt ist die Effizienz des Gasaustausches bei Erkrankten vermindert, dies tritt besonders bei Belastung in Erscheinung.[67][69] Eine belastungsinduzierte Hypoxämie und ein außerordentlich niedriger $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$ -Wert sind starke Marker für eine PH und sollten genauere diagnostische Untersuchungen nach sich ziehen. In Verbindung mit dem $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$ erlaubt die VE/VCO_2 -Slope eine Beurteilung des V/Q-Verhältnisses. Yasunobu et al. zeigten einen hyperbolischen Zusammenhang beider Parameter an der anaeroben Schwelle (s. Abb. 1, Tab. 5). Bei Patienten mit Dyspnoe unklarer Genese kann anhand dieser Parameter auf die Wahrscheinlichkeit einer PAH geschlossen werden.[69] Die während einer Belastungsuntersuchung erfassten Werte erlauben daher eine Vorhersage über das Vorliegen der Erkrankung und lassen ebenfalls eine Beurteilung des Verlaufs zu.[68][69][70]

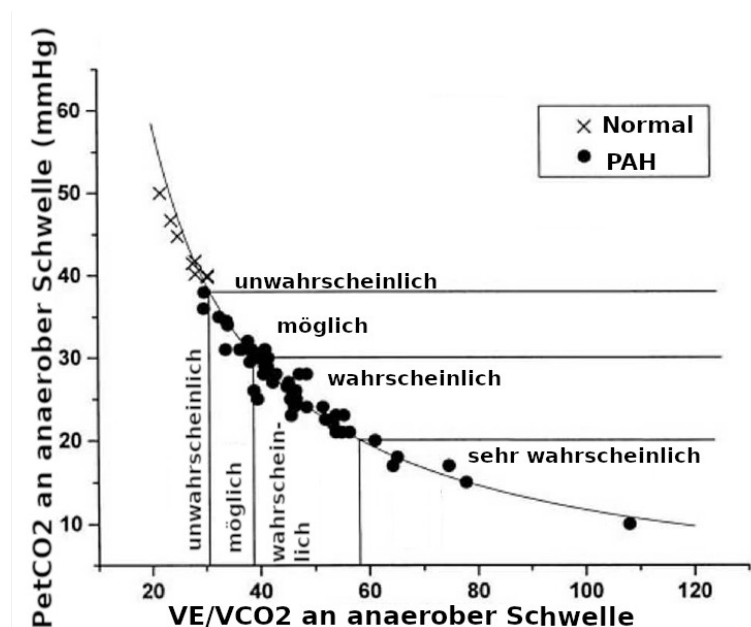


Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Vaskulopathie bei unklarer Dyspnoe; modifiziert nach [69]

	Nicht wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Sehr wahrscheinlich
$P_{et}CO_2$ [mmHg]	≥ 37	36-30	29-20	< 20
VE/VCO ₂	< 30	30-38	39-56	≥ 57

$P_{et}CO_2$ =endtidaler Kohlendioxiddruck; VE/VCO₂=Atemäquivalent für CO₂

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit einer PAH, gemessen an anaerober Schwelle [68]

Vielfach entsteht eine PH als sekundäre Erkrankung infolge einer Linksherzinsuffizienz. Als nichtinvasives Verfahren bietet sich die Spiroergometrie an, um bei Patienten mit Einschränkungen des linken Herzens eine mögliche PH auszuschließen. Eine VE/VCO₂-Slope > 36 , ein $P_{et}CO_2 < 34$ mmHg und eine oszillierende Lungenventilation unter Belastung sind Indikatoren für einen erhöhten sPAP. Das Vorliegen aller drei Parameter kann nicht mit einer positiven PH-Diagnose gleichgesetzt werden, bei einem Patienten ohne PH ist ein Nachweis dieser Kriterien ebenso möglich. Allerdings kann bei einem Fehlen dieser Kriterien die Erkrankung bei Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden.[71][72] Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der $P_{et}CO_2$ bei einer Spiroergometrie bereits erfolgreich als Diagnosekriterium eingesetzt wird.[68][69][73]

1.2.4 Sonstige

Das Elektrokardiogramm (EKG) kann den Verdacht einer PH erhärten, aber nicht ausschließen. Ein EKG ohne pathologischen Befund ist nicht mit der Abwesenheit der Erkrankung gleichzusetzen.[74][75][76]

Methoden	Parameter	Anzahl Patienten	Anzahl wirklich Kranker	PPV (in %)	NPV (in %)	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)	Jahr der Untersuchung
EKG [77]	QRS Achse $> 110^\circ$	372	282	88,5	25,6	k.A.	k.A.	2008 ¹
	V ₁ : R-Zacke ≥ 7 mm			72,7	24,5	k.A.	k.A.	
	V ₁ : S-Zacke ≤ 2 mm			100	25,4	k.A.	k.A.	
Doppler-Echokardiographie [36]	mPAP $\geq 25,5$ mmHg	50	42	100	88	98	100	2008-2010
Thorax-CT [42] (für sPAP > 40 mmHg)	Volumenverhältnis RV/LV $< 0,9$	104	74	85	84,4	79,5	90	2012 ¹
CT [39]	PAD $\geq 3,15$ cm	95	50	71	76	82	62	2010-2012
CT [43]	PA/AA ≥ 1	76	51	95	64	75	92	2002-2012
	PA/AA ≥ 1 <i>und</i> RV/LV $\geq 1,20$ (axial bestimmt)			91	87	94	80	
Röntgen-Thorax [78]	Prominente PA <i>und</i> mindestens ein weiterer Punkt: a) isolierte Vergrößerung des RV b) Durchmesser der rechten absteigenden PA > 16 mm c) Verminderung der peripheren Blutgefäßfüllung	165	82	99,1	97	96,9	99,1	2006-2011

Biomarker [51]		sFlt1 > 5753 pg/ml	287	247	k.A.	k.A.	36	100	2015 ¹
		PIGF > 29,2 pg/ml			k.A.	k.A.	77	85	
		Kombination PIGF und sFLT1			k.A.	k.A.	62,4	100	
Spiroergometrie [73]		P _{et} CO ₂ ≤ 34,7 mmHg (an anaerober Schwelle)	155	95	80	84	80	86	2012-2016
MRT [45]		VMI ≥ 0,4	233	194	97	50	81	88	2008-2010
Diagnostik CTEPH [79]	MRT	Perfusions-MRT	132	78	95	96	97	92	2013 ¹
	V/Q- Szintigraphie				94	93	96	90	
	CT	Pulmonale Angiographie			99	90	94	98	

PPV=Positiv prädiktiver Wert; NPV=Negativ prädiktiver Wert; k.A.=keine Angabe; RV=Rechter Ventrikel; LV=Linker Ventrikel; VMI=ventricular mass index

¹ Veröffentlichung der Studie, k.A. des genauen Untersuchungsjahres

Tabelle 6: Vergleich invasiver und nichtinvasiver diagnostischer Untersuchungsmethoden

1.3 Physiologie und Pathophysiologie des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses

1.3.1 Physiologie

Die Lungenstrombahn zeichnet sich u.a. durch die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) aus, auch bezeichnet als Euler-Liljestrand-Mechanismus.[7][80] Alveoläre Hypoxie führt zu einem ineffizienten V/Q-Verhältnis. Um diesem entgegen zu wirken, führt der Selbstregulationsmechanismus zu einer Vasokonstriktion der intrapulmonalen Arterien und es erfolgt eine Umverteilung des Blutflusses an besser ventilerte Lungeneinheiten. An der Blut-Luft-Schranke wird der Gasaustausch und die einhergehende Sauerstoffaufnahme optimiert.[81][82][83][84] Dieser Vorgang passiert innerhalb von Sekunden und ist in der Regel reversibel.[83][84] Insgesamt wird das V/Q-Verhältnis und der mittlere alveoläre Sauerstoffpartialdruck (P_AO_2) verbessert und die alveoloarterielle Sauerstoffdruckdifferenz ($AaDO_2 = P_AO_2 - P_aO_2$) vermindert.[85] Der P_AO_2 ist direkt von der Ventilation und Perfusion abhängig.[86] Auslösender Faktor der HPV ist die Hypoxie und diese daher abhängig vom P_AO_2 . [84][87]

1.3.2 Pathophysiologie

Missverhältnisse von Ventilation und Perfusion können unter Umständen durch den Mechanismus der HPV bedingt sein.[88] Vereinfacht können pathophysiologisch drei Zustände des V/Q-Verhältnisses beschrieben werden: Einerseits gibt es Alveolen, an denen das V/Q-Verhältnis optimal ist ($V/Q=1$), andererseits jedoch Alveolen mit einem ungünstigem Verhältnis. Diese lassen sich nach Ursache noch weiter aufteilen in zwar ventilerte, aber nicht perfundierte Alveolen (Totraum, $V/Q=\infty$) und in perfundierte, nicht ventilerte Alveolen (Shunt, $V/Q=0$). [89][90] Das Totraumvolumen (V_D) nimmt nicht am Gasaustausch teil und ist daher ein Maß für die Atemineffizienz.[91][92] Bei gleichbleibender CO_2 -Produktion und konstantem Atemminutenvolumen (VE) ist der P_aCO_2 direkt abhängig von V_D . Eine Zunahme des Totraumes führt zu einem Anstieg des P_aCO_2 . Aufgrund des fehlenden Gasaustausches kann das CO_2 nicht mehr abgegeben werden. Der physiologische Totraum besteht aus zwei Komponenten in denen kein Gasaustausch stattfindet: Erstens die luftleitenden Atemwege, auch bezeichnet als anatomi-

scher Totraum, und zweitens der alveoläre Totraum.[92] In diesen Toträumen bleiben die Konzentrationen der einzelnen Luftkomponenten bei Inspiration und Expiration annähernd konstant.[91][92][88]

Tritt unter HPV ein Umbau der Lungengefäße ein, kann dies eine Zunahme des V_D und schließlich eine PH nach sich ziehen. Auch chronische Hypoxie in großer Höhe oder assoziiert mit Lungenerkrankungen bspw. chronic obstructive pulmonary disease (COPD) kann eine dauerhafte, schädliche Vasokonstriktion bedingen. Damit verbunden ist ein erhöhter PAP, der zu einer PH führt (s. PH-Klassifikation Gruppe 3 Tab. 1).[80][84][87]

1.3.2.1 Lungenembolie als Beispiel der Totraumventilation

Durch mechanische Obstruktion der Pulmonalarterien erfolgt eine pathologische Vergrößerung des V_D . [91][93] Zwar werden die Alveolen noch belüftet, es findet aber aufgrund mangelnder Perfusion kein Gasaustausch mehr statt. Luft aus diesen Lungenabschnitten weist dieselbe Zusammensetzung bei In- und Expiration auf und kann über Messung des $P_{et}CO_2$ im Vergleich mit dem P_aCO_2 detektiert werden. Während der $P_{et}CO_2$ in der Ausatemluft deutlich vermindert ist, ist der P_aCO_2 erhöht.[93][94] An einer Lungenembolie sind viele verschiedene, sich gegenseitig bedingende und verstärkende Mechanismen beteiligt. Das gestörte V/Q-Verhältnis ist Ursache einer Hypoxämie, die wiederum eine HPV und letztendlich einen weiteren Anstieg des PAP induziert. Ähnlich der PH ergibt sich eine im Verlauf tödliche Rechtsherzbelastung.[93][95]

1.3.2.2 Atelektase als Beispiel des Shunts

Besteht ein Shunt, wird sauerstoffreiches Blut mit sauerstoffarmen Blut vermischt. Diese Vermischung findet ohne Gasaustausch statt und führt aufgrund fehlender CO_2 -Abgabe zu einem steigendem P_aCO_2 . Auch die $AaDO_2$ wächst an, Ursache ist die zunehmende Differenz zwischen dem PO_2 des Blutes und der Alveolarluft.[87][89][91] Durch den Abfall des gemischtvenösen P_aO_2 kann eine HPV ausgelöst werden. Bis zu einem gewissen Grad kann diese HPV noch einen Ausgleich des Ungleichgewichtes zwischen Ventilation und Perfusion ermöglichen.[83][85]

1.3.3 Messung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses

Anhand verschiedener Untersuchungen kann das V/Q-Verhältnis ermittelt werden. Besonders das CO₂ als wichtiger Marker, z.B. für die Diagnose einer Lungenembolie, kann Aussagen über ein Ungleichgewicht des V/Q-Verhältnisses geben.[91][92][88] CO₂ wird in gleicher Konzentration wie bei der Inspiration aus dem physiologischen und evtl. vorhandenem pathologischem V_D wieder ausgeatmet. Ein Konzentrationsanstieg findet durch die mangelnde CO₂-Abgabe nicht statt und lässt somit Aussagen über eine fehlende Perfusion zu. Mittels Kapnographie können der alveoläre PCO₂ (P_ACO₂) und der P_{et}CO₂ gemessen und daraus der V_D errechnet werden.[91][92] Außerdem erlaubt diese nichtinvasive Untersuchung eine objektive Erfassung und Einschätzung der Ventilation und des Gasaustausches der Lunge (s. Kap. 1.4 Möglichkeit der Anwendung der Kapnographie bei Lungenembolie und bei pulmonaler Hypertonie).[96] Das Ausatemvolumen (V_E) setzt sich aus dem Totraumvolumen (V_D) und dem Alveolarvolumen (V_A) zusammen. Mittels der Totraumformel von Bohr kann der physiologische Totraum in Bezug zum Tidalvolumen (Atemzugvolumen, V_T) berechnet werden, wobei häufig eine modifizierte Form der Bohr-Formel mit Partialdrücken statt Fraktionen genutzt wird ($V_{Dphys}/V_T = (P_ACO_2 - P_{ECO_2})/P_ACO_2$). Der P_ECO₂ ist der gemischt expiratorische PCO₂, statt des P_ACO₂ wird der P_{et}CO₂ als Annäherung genutzt.[92][97] Bei Gesunden gleicht der P_{et}CO₂ ungefähr dem P_ACO₂, allerdings nur in Ruhe. Unter starker Belastung wird der P_ACO₂ durch Gleichsetzung mit dem endtidalen Druck überschätzt. Auch bei Lungenkranken kommt es zu einer Fehlbeurteilung, in diesem Fall hingegen zu einer zu niedrigeren Einschätzung.[86] Da der PCO₂ während der Expiration nicht konstant ist, sondern ansteigt, entspricht der P_{et}CO₂ nicht dem mittleren P_ACO₂. Durch die körperliche Belastung kommt es zu einem Anstieg der CO₂-Produktion und somit auch der Abgabe. Im Verlauf einer Expiration wird stetig mehr CO₂ abgeatmet und der P_{et}CO₂ übersteigt den mittleren P_ACO₂. [86][97] Heutzutage wird aufgrund der schweren Bestimmbarkeit des P_ACO₂ die Enghoff-Gleichung ($V_D/V_T = (P_aCO_2 - P_{ECO_2})/P_aCO_2$) verwendet. Grundgedanke ist eine ideale Lunge, in der das V/Q-Verhältnis optimal ist. P_aCO₂ und P_ACO₂ sind folglich gleich. Allerdings ist das Verhältnis von Ventilation und Perfusion nie perfekt, der P_ACO₂ ist stets niedriger als der P_aCO₂. Diese Gleichsetzung bedingt daher eine Einbeziehung von intrapulmonalen Diffusionsstörungen oder Shunts in die Berechnung des Totraumes.[86][91][92][97][98]

Für eine genauere Beurteilung des V/Q-Verhältnisses ist die Multiple-Inertgas-Eliminations-Technik (MIGET) von Bedeutung.[99] Bei dieser Untersuchung werden dem Patienten über eine Infusion sechs inerte Gase unterschiedlicher Löslichkeit verabreicht. Die Konzentrationen dieser Gase werden in der expiratorischen Luft, im arteriellen und im venösen Blut gemessen und hängen von ihrer Abgabe in den Atem und ihrer Löslichkeit im Blut ab. Mithilfe der Messwerte wird mathematisch das V/Q-Verhältnis für 50 aufgeteilte Lungenkompartimente errechnet und erlaubt eine Beurteilung von einzelnen lokalen Lungensegmenten.[97][99][100][101] Bei einer Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) werden radioaktive Substanzen (Tracer) entweder in das Blut oder in den Atem gegeben, um die Perfusion oder Ventilation zu bestimmen. Der große Nachteil dieser Untersuchungen ist die Strahlenexposition.[4][38][102] Eine weitere Möglichkeit bietet die Dual-Energy-Computertomographie (DECT) mit einer Iod-Karte.[103] Grundlage dieser Untersuchung ist die ungleiche Verteilung des Iods, welches daher die pulmonale Perfusion als auch die Morphologie dieser darstellen kann.[104][105] Eine DECT-Untersuchung liefert vielfältige Informationen über das Lungparenchym, die Perfusion und Perfusionsdefekte.[105]

1.4 Möglichkeit der Anwendung der Kapnographie bei Lungenembolie und bei pulmonaler Hypertonie

Besteht der Verdacht auf eine Lungenembolie, wird die Kapnographie für die Diagnostik herangezogen. Durch die Bestimmung des $P_{\text{e}}\text{CO}_2$ kann eine solche Embolie sicher ausgeschlossen werden, da dieser Parameter eine Einschätzung des V/Q-Verhältnisses liefert.[23][66][68][106] Sicherlich einer der größten Vorteile ist die schnelle und einfache Durchführbarkeit, gemessen wird der PCO_2 während des normalen Atemflusses.[107][108][109]

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Messung. Bei der zeitlichen Kapnographie wird der gemessene PCO_2 in Relation zur Zeit gesetzt, während bei der volumetrischen Kapnographie dieser zum expiratorischen Volumen gesetzt wird. Die volumenbasierte Kapnographie beruht auf drei (s. Abb. 2), die zeitliche auf vier Phasen. Aufgrund der Beziehung des PCO_2 zur Expiration wird die Inspiration als vierte Phase bei der volumenbasierten Kapnographie nicht beachtet. In Phase I entspricht der PCO_2 der Atemluft aus den luftleitenden Atemwegen. Dies ist der anatomische Totraum, in dem die CO_2 -Kon-

zentration unbedeutend gering ist. Während der Phase II wird ein Luftgemisch aus dem physiologischen Totraum und teilweise aus schon ventilerten und perfundierten Alveolen abgeatmet. Erst in Phase III erreicht der PCO_2 seinen Hochpunkt, es handelt sich vornehmlich um die Luft der Alveolen. Der mittlere P_ACO_2 wird gemessen. Diese Phase ist durch eine Plateaubildung gekennzeichnet und gibt Auskunft über das V/Q-Verhältnis. Sie endet mit dem Ende der Expiration, dann wird der $P_{et}CO_2$ bestimmt.[88][92]

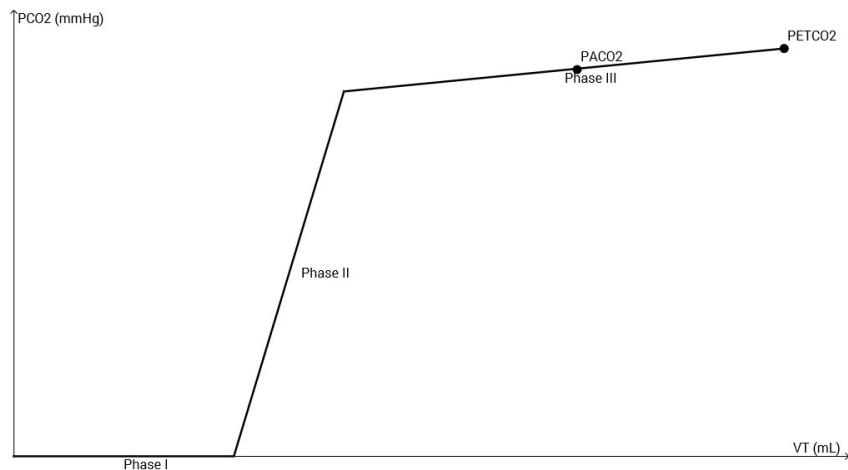


Abbildung 2: Schema volumetrische Kapnographie; modifiziert nach [88]

Die Lungenembolie, und auch die PH, zeichnen sich durch eine Vergrößerung des V_D aus. Lungenabschnitte werden zwar ventilert, aber aus verschiedenen Gründen findet kein Gasaustausch mehr statt. Bei der Verlegung eines Lungengefäßes durch einen Embolus findet bei der Lungenembolie im nachfolgenden Stromgebiet keine Perfusion mehr statt.[91][95][110] Bei der PH ist die geänderte Perfusion auf unterschiedliche Ursachen, je nach genauer Ätiologie der Klasse, zurückzuführen.[5] Zusätzlich führt das infolge der eingeschränkten Herzfunktion erniedrigte HMV zu einer verminderten Perfusion. Der $P_{et}CO_2$ ist durch einen fehlenden Anstieg unter Belastung gekennzeichnet und kann Aufschluss über die Diagnose geben (s. Kap. 1.2.3

Lungenfunktionsdiagnostik, Spiroergometrie).[88][92][107][111] In Ruhe ist der $P_{et}CO_2$ bei PH-Erkrankten, verglichen mit Nicht-PH-Erkrankten, aufgrund des vergrößerten V_D erniedrigt. Unter Belastung verhält sich der PCO_2 umgekehrt zu dem von Gesunden. Körperliche Betätigung führt normalerweise zu einem Anstieg des $P_{et}CO_2$ bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle. Mit Einsetzen der Laktatazidose wird die AF gesteigert, um den Abfall des pH-Wertes des Blutes zu kompensieren. Diese Frequenzerhöhung führt wiederum zu einem Abfall des $P_{et}CO_2$, welcher die Erholung anhält.[67][69]

Im Gegensatz dazu stehen die Veränderungen dieses Parameters bei PH. Schon in Ruhe ist der $P_{et}CO_2$ aufgrund des veränderten V/Q-Verhältnis vermindert. Bei Aufnahme einer physischen Belastung verringert sich dieser weiter. Bedingt durch das gestörte V/Q-Verhältnis, den Anstieg des V_D und der Einschränkung des kardialen Systems kommt es zu einer Sauerstoffminderversorgung der Muskulatur. Dazu trägt ebenfalls die eingeschränkte pulmonale Sauerstoffdiffusion bei. Infolge dieser Steigerung des O_2 -Bedarfes in Relation zum gleichzeitigen Anstieg der CO_2 -Produktion kommt es zu einer, bereits bei geringer Leistung einsetzenden, Laktatazidose.[69] Durch die eintretende Azidose wird die AF gesteigert. Auch die bei vielen PH-Patienten zu beobachtende belastungsinduzierte Hypoxämie stellt einen weiteren Atemantrieb dar. U.a. durch das reduzierte Schlagvolumen wird der P_ACO_2 vermindert und führt gemeinsam mit dem nicht optimalen Gasaustausch zu einer Veränderung der Zusammensetzung der expiratorischen Luft. Der $P_{et}CO_2$ ist erniedrigt bei gleichzeitig erhöhter VE/ VCO_2 -Slope.[67][69] Dem entsprechend ist dieser Parameter in Ruhe und unter Belastung ein starker prognostischer Parameter und spiegelt auch die Schwere der Erkrankung wieder.[68][69] Eine Belastungsintoleranz unklarer Genese mit einem $P_{et}CO_2 < 20$ mmHg an der anaeroben Schwelle sind starke Indikatoren für die Diagnose PAH (s. Tab. 5).[69] Darüber hinaus kann bei nachgewiesener Erkrankung zwischen verschiedenen PH-Entitäten unter Einbezug des $P_{et}CO_2$ unterschieden werden. Scheidl et al. zeigten die Differenzierung von IPAH und CTEPH anhand des kapillär zu endtidalen PCO_2 -Gradienten ($P_{c-et}CO_2$). Aufgrund der verschiedenen Pathologie steigt bei einer CTEPH der V_D wegen der heterogenen Lungenperfusion an, Lungenareale nehmen nicht am Gasaustausch teil und der $P_{c-et}CO_2$ steigt auf Werte $> 7,0$ mmHg.[112][113] Bei Bildung einer Formel aus den Parametern VE/ VCO_2 , $P_{et}CO_2$, AaDO₂ und $P_{c-et}CO_2$ ist eine noch genauere Einschätzung für die Vorhersage einer CTEPH möglich. Übersteigt der errechnete Wert einen bestimmten Grenzwert, entspricht dies einem pathologischen Befund und sollte genauere Untersuchungen nach sich ziehen.[113] Hemnes et al. untersuchten die Aussagekraft des $P_{et}CO_2$ in Ruhe und nach Belastung. Der mittlere $P_{et}CO_2$ in Ruhe war signifikant erniedrigt in der Gruppe der PAH-Patienten, verglichen mit Nicht-PH-Erkrankten und Patienten mit PVH. Die Autoren schlossen daraus, dass die Bestimmung des Parameters in Ruhe für den Ausschluss einer PH genutzt werden und somit unterstützend in der Diagnostik sein kann.[111]

1.5 Fragestellung

Für die Diagnose einer PH bedarf es eines invasiven RHK, der nicht ohne Risiko behaftet ist. Krankheitsbedingt ist ein erniedrigter $P_{et}CO_2$ zu beobachten, der durch eine einfache, nichtinvasive Kapnographie gemessen werden kann. Fraglich und daher Ziel dieser Arbeit sind folgende Punkte:

- Weist der $P_{et}CO_2$ einen signifikanten Unterschied bei PH-Erkrankten und Nicht-PH-Erkrankten auf?
- Ermöglicht die $P_{et}CO_2$ -Messung die Diagnose oder den Ausschluss einer PH?
- Wie sensitiv und wie spezifisch ist dieser Messwert?
- Inwieweit ist die Messung im klinischen Alltag sinnvoll?

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die retrospektiven Daten der EARLIER-Studie (Endtidal carbon dioxide for earlier detection of pulmonary hypertension; DRKS00013589, NCT03388476) ausgewertet. Das Studienkollektiv umfasste Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen, welche sich im Zeitraum von Januar 2000 bis April 2017 zur Behandlung in diesem Schwerpunktzentrum befanden. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, die im Verlauf ihrer Behandlung eine Spiroergometrie und eine RHK-Untersuchung hatten. Hierunter befanden sich sowohl Probanden mit der invasiv gesicherten Diagnose PH als auch Patienten mit Ausschluss der Erkrankung. Des Weiteren war nach erfolgter Aufklärung die schriftliche Einwilligung der Probanden für diese Studie Voraussetzung. Für die Auswertung der Daten liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (s. 11 Ethikvotum).

2.2 Rechtsherzkatheter

Mittels einer RHK-Untersuchung und des invasiv gemessenen mPAP ≥ 25 mmHg wurde die Diagnose PH gestellt (s. Tab. 1).[2][3] Weiterhin ermittelt wurde der PAWP, um zwischen prä- (≤ 15 mmHg) und postkapillärer PH (> 15 mmHg) zu unterscheiden. Durch die kontinuierliche Druckmessung wurde der zentrale Venendruck (ZVD) als zentral atrialer Druck gemessen und mithilfe der Thermodilutionsmethode das HMV bestimmt. Der Herzindex (cardiac index, CI) wurde auf Grundlage des HMV geteilt durch die Körperoberfläche des jeweiligen Probanden berechnet. Nach Bestimmung des HMV, mPAP und PAWP konnte daraus der PVR ermittelt werden ($PVR = (mPAP - PAWP)/(HMV \cdot 80)$). Der Transpulmonale Gradient (TPG) errechnete sich als Druckdifferenz zwischen ermitteltem mPAP und PAWP ($TPG = mPAP - PAWP$).[1]

2.3 Blutgase

Für die Bestimmung des Blutgases P_aCO_2 wurde den Patienten kapilläres Blut aus dem

zuvor mit Finalgon® eingeriebenen hyperämen Ohrläppchen abgenommen. Die Blutgase wurden während der Spiroergometrie in Ruhe und unter maximaler Belastung nach diesem Schema ermittelt.

2.4 Spiroergometrie

Die betrachteten Probanden unterzogen sich einer Untersuchung mittels Spiroergometrie. Dabei handelte es sich um das Fahrradergometer ergo-metrics 900® (ergo-line®) und für die Spiroergometrie um das Gerät Vmax 229® der Firma Carefusion®. Während der Untersuchung atmete der Patient durch eine Maske über Mund und Nase Raumluft, es wurden das V_T , der $P_{et}CO_2$ und auch das P_aCO_2 in Ruhe und unter maximaler Belastung, gemessen. Die Aufzeichnung der Messung und der Daten erfolgte bei jedem Atemzug (breath-by-breath). Insgesamt wurde eine Untersuchungsdauer von zwölf Minuten, inklusive Ruhe-, Belastungs- und Erholungsphase, angestrebt. Die Wattzahl des Fahrradergometers wurde hierfür kontinuierlich alle zwei Minuten gesteigert. Mittels Regressionsanalyse wurde aus dem gemessenen $F_{et}CO_2$ der $P_{et}CO_2$ errechnet.

2.5 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mithilfe des Programms Microsoft Excel 2016 gesammelt, durch die Statistiksoftware SPSS (IBM, Version 23 und 25) ausgewertet und graphisch dargestellt. Die deskriptive Darstellung der gesammelten Werte erfolgte durch Mittelwert und \pm Standardabweichung (SD) bei normalverteilten und durch Median und Interquartilabstand (interquartil range, IQR) bei nicht-normalverteilten Parametern. Für die Untersuchung auf Unterschiede der Parameter zwischen den Gruppen wurden ungepaarte t-Tests bzw. analysis of variance (ANOVA) oder je nach Verteilung der Parameter die entsprechenden non-parametrischen Tests angewandt. Um die diagnostische Kraft des Zielparameters zu untersuchen, wurde mittels Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) der optimale Cut-Off-Wert bestimmt. Nach Festlegung des Cut-off-Wertes wurden die Sensitivität und Spezifität sowie der positive predictive value (PPV) und negative predictive value (NPV) ermittelt. Werte mit einem $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet.[114]

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

3.1.1 Geschlechterverteilung

In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 1321 Patienten eingeschlossen. 706 (53,4%) der Probanden waren weiblich und 615 (46,6%) männlich. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Frauen zu den Männern ergab sich ein Verhältnis von 1,1:1.

3.1.2 Diagnose

Das Studienkollektiv wurde bzgl. der Diagnose der Teilnehmer in fünf Gruppen untergliedert (s. Tab. 7). Im Ganzen hatten 1023 (77,4%) der Patienten eine mittels RHK invasiv gesicherte PH. Unter den PH-Erkrankten befanden sich 542 (53%) Frauen und 481 (47%) Männer. Von allen erkrankten Probanden litten 238 (18,0%) an einer PAH, 358 (27,1%) an einer PVH, 193 (14,6%) an einer LD-PH und 234 (17,7%) an einer CTEPH. Bei den übrigen 298 (22,6%) Patienten konnte eine PH ausgeschlossen werden. Die Aufteilung der einzelnen PH-Entitäten in Bezug zum Geschlecht sind der Tabelle 7 zu entnehmen und in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Ätiologie	Häufigkeit		
	Frauen	Männer	Total
PAH	150 (21,2%)	88 (14,3%)	238 (18,0%)
PVH	203 (28,8%)	155 (25,2%)	358 (27,1%)
LD-PH	66 (9,3%)	127 (20,7%)	193 (14,6%)
CTEPH	123 (17,4%)	111 (18,0%)	234 (17,7%)
PH Ausschluss	164 (23,2%)	134 (21,8%)	298 (22,6%)
Total	706 (53,4%)	615 (46,6%)	1321 (100%)

Tabelle 7: Studienkollektiv

Während im PAH-Kollektiv der Frauenanteil überwog (1,7:1), waren nur die Hälfte der LD-PH-Patienten weiblich (0,5:1). In den übrigen Gruppen zeigte sich ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit leichtem Überhang der weiblichen Probanden.

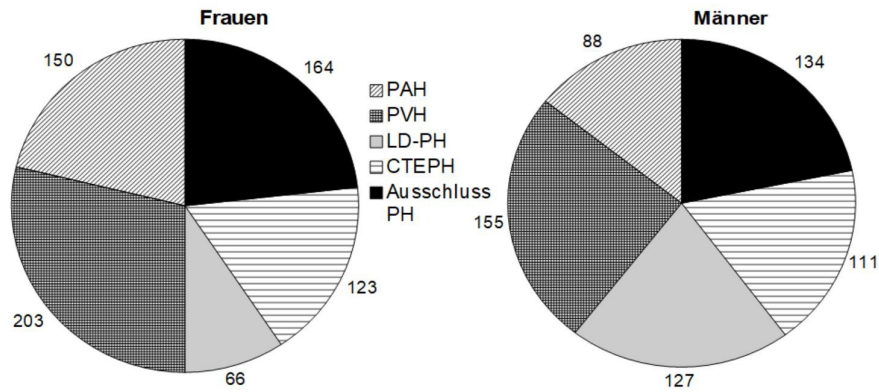


Abbildung 3: Studienkollektiv Aufteilung nach Geschlecht und PH-Entität

3.1.3 Anthropometrische Daten

Der Altersmedian des Kollektivs lag bei 62 Jahren. Aufgeteilt nach Quartilen waren 331 (25,1%) jünger als 51 Jahre und 321 (24,3%) der Patienten älter als 70 Jahre. Zwischen 51 bis 62 Jahren waren 341 (25,8%) und zwischen 62 bis 70 Jahren 328 (24,8%) der Probanden alt. Bei Beurteilung der Altersverteilung unter Einbezug der Diagnose war ein Großteil der PAH-Patienten jünger als 51 Jahre, mit zunehmendem Alter sank der Probanden-Anteil mit dieser Ätiologie deutlich ab (s. Abb. 4). Im Gegensatz dazu nahm das Verhältnis der Studienteilnehmer mit PVH mit steigendem Alter zu. Lediglich 42 PVH-Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt keine 51 Jahre alt, ihre Anzahl verdreifachte sich bei den über 70-Jährigen auf 136. LD-PH-Erkrankte zeigten einen Altersgipfel innerhalb der beiden Quartile zwischen 51 bis 70 Jahren, in denen sie mit 60 bzw. 62 Probanden für ihre Subklasse am stärksten vertreten waren. Die Gruppe CTEPH war in allen Altersklassen nahezu konstant mit 56 bis 62 Patienten vertreten. Die Gruppe Ausschluss war in allen Altersklassen nahezu konstant mit 56 bis 62 Patienten vertreten.

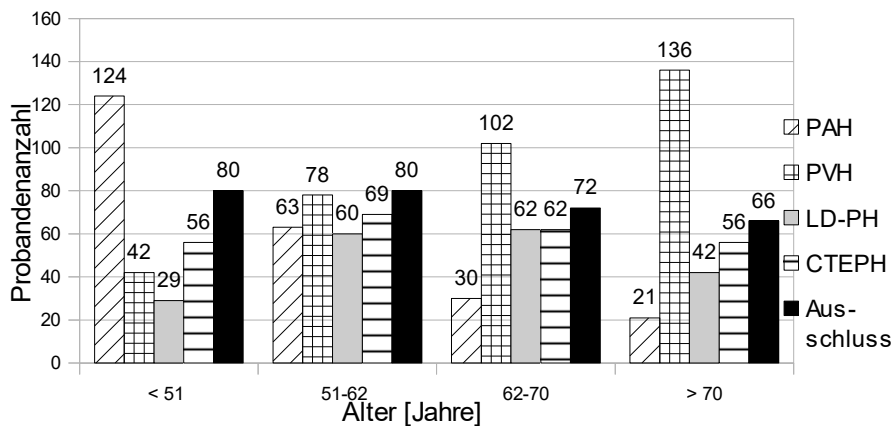


Abbildung 4: Studienkollektiv Aufteilung nach Alter und PH-Entität

Innerhalb des Studienkollektivs lag der Median des Body-Mass-Index (BMI) bei 26,5 kg/m². Eine Beurteilung dieses Parameters konnte nur bei 678 (51,3%) der Teilnehmer erfolgen, bei 643 (48,7%) Probanden lagen keine Daten bzgl. Größe und Gewicht vor. 171 (25,2%) aller eingeschlossenen Patienten hatten einen BMI größer 30,4 kg/m² und 166 (24,5%) Probanden einen BMI unter 23,3 kg/m². Zwischen 23,3 bis 26,5 kg/m² lagen 174 (25,7%) Patienten und mit einem BMI von 26,5 bis 30,4 kg/m² 167 (24,6%) Probanden. Hinsichtlich des BMI ließen sich in den Quartilen geringe Änderungen der Probandenzahlen beobachten (s. Abb. 5). Patienten mit PAH zeigten im Vergleich einen BMI kleiner 26,5 kg/m², während Probanden mit PVH besonders im Quartil über 30,4 kg/m² vertreten waren. Ähnlich der Verteilung der PAH-Erkrankten zeigte sich die der Teilnehmer mit CTEPH, welche ebenso vorrangig einen geringeren BMI aufwiesen.

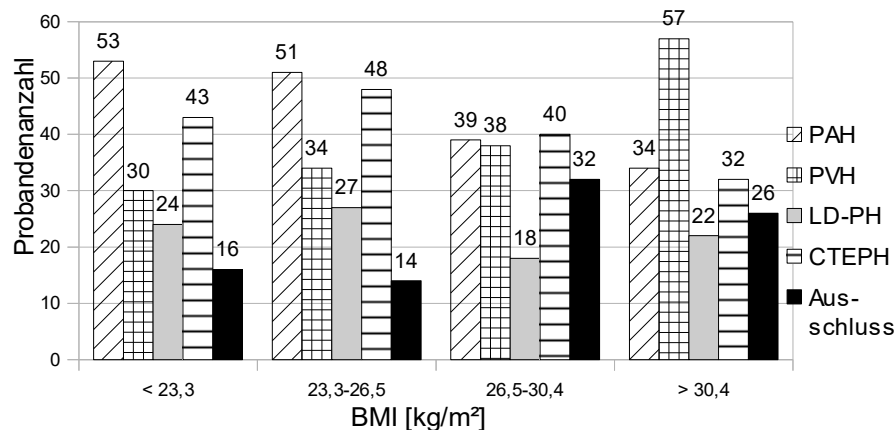


Abbildung 5: Studienkollektiv Aufteilung nach BMI und PH-Entität

3.1.4 P_aCO₂ Ruhe

Bezüglich des gemessenen P_aCO₂ aller Probanden wurde hier der Ruhewert betrachtet, welcher einen Mittelwert von 35,5 mmHg mit einer SD ±4,83 mmHg zeigte (s. Abb. 6). Eingeteilt in Quartile wiesen 318 (24,1%) der Probanden einen P_aCO₂ niedriger 32,3 mmHg und 343 (26%) der Studienteilnehmer zwischen 32,3 bis 35,4 mmHg auf. 332 (25,2%) der Teilnehmer wiesen einen P_aCO₂ über 38,1 mmHg auf, die übrigen 327 (24,8%) Patienten zeigten einen P_aCO₂ von 35,4 bis 38,1 mmHg (s. Abb. 7). Lediglich bei einer Studienperson lag kein P_aCO₂ vor.

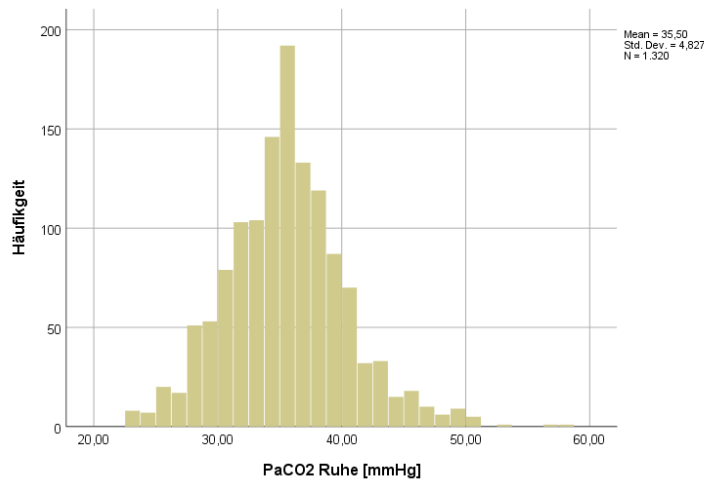


Abbildung 6: Boxplot-Verteilung des P_aCO_2 Ruhe

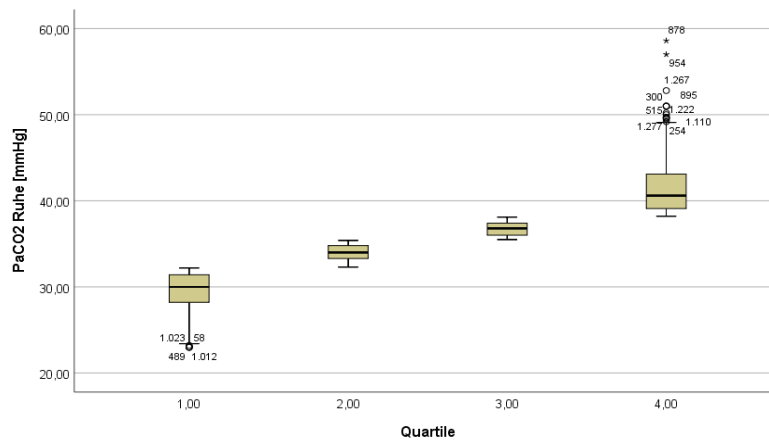


Abbildung 7: Box-Whisker-Plot Diagramm der P_aCO_2 Ruhe-Quartile

Bei Betrachtung der Quartile des P_aCO_2 aufgeteilt nach PH-Entität ließen sich deutliche Unterschiede feststellen (s. Abb. 8). Innerhalb der Gruppe mit einem P_aCO_2 kleiner 32,3 mmHg war der Anteil der Erkrankten mit PAH (N=116) am größten, dicht gefolgt von CTEPH (N=88). Mit zunehmenden P_aCO_2 änderte sich der Anteil der verschiedenen PH-Subklassen. Der Anteil der CTEPH-Patienten sank stetig mit steigendem P_aCO_2 von 88 auf 21 Probanden. Während bis zu einem P_aCO_2 35,4 bis 38,1 mmHg die Zahl der Probanden ohne PH stieg, sank gleichzeitig die Zahl der PAH-Teilnehmer. Studienteilnehmer mit ausgeschlossener PH zeigten größtenteils einen höheren P_aCO_2 , unter 32,3 mmHg war ihre Verteilung mit 44 Probanden besonders gering. Der Anteil der PVH- und LD-PH-Patienten stieg mit zunehmendem P_aCO_2 stetig an und verdoppelte bis verdreifachte sich bei Vergleich des ersten und vierten Quartils.

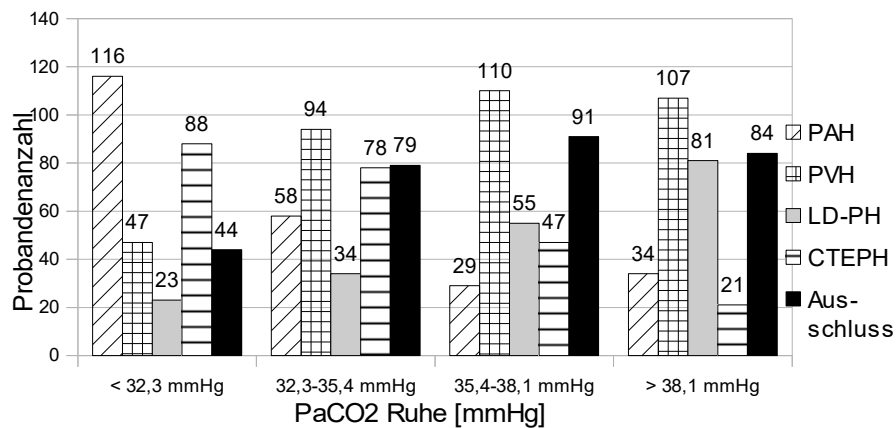


Abbildung 8: Studienkollektiv Aufteilung nach PaCO₂ Ruhe-Quartilen und PH-Entität

3.2 Hämodynamik

In Tabelle 8 sind die gemessenen hämodynamischen Parameter betreffend der einzelnen Gruppen dargestellt, die Werte wurden nicht bei allen Patienten im beobachteten Studienzeitraum erfasst. Aufgrund der Normalverteilung der Daten werden diese als Mittelwert \pm SD angegeben. Nur der PVR bildet wegen seiner linksgipfligen Verteilung (s. unten, Abb. 15) eine Ausnahme und wird als Median und IQR angegeben.

	mPAP	PAWP	ZVD	HMV	PVR	CI	TPG
Einheit	mmHg	mmHg	mmHg	l/min	dyn*sek* cm ⁻⁵	l/min/m ²	mmHg
N	684	679	682	683	682	682	679
PAH	48,5 \pm 16,6	7,9 \pm 3,3	6,9 \pm 5,0	4,6 \pm 1,6	734,5 (601)	2,5 \pm 0,8	40,2 \pm 16,0
PVH	29,7 \pm 11,3	16,6 \pm 6,9	7,2 \pm 4,9	4,9 \pm 1,7	183,0 (154)	2,6 \pm 0,6	13,1 \pm 8,0
LD-PH	30,4 \pm 10,7	8,0 \pm 3,4	4,3 \pm 3,6	5,1 \pm 1,4	327,0 (282)	2,6 \pm 0,7	22,3 \pm 10,8
CTEPH	39,9 \pm 12,7	8,5 \pm 3,8	6,9 \pm 5,0	4,3 \pm 1,1	611,7 (512)	2,3 \pm 0,6	31,3 \pm 12,4
Ausschluss	16,5 \pm 4,3	7,9 \pm 3,4	3,2 \pm 3,0	5,4 \pm 1,6	130,0 (82)	2,8 \pm 0,8	8,7 \pm 3,8

Plus-Minus-Werte: Mittelwert \pm SD; PVR mit Median und IQR

Tabelle 8: Patientencharakteristik – pulmonale Hämodynamik

Der mPAP, Zeichen der Schwere der Erkrankung, war mit $48,5 \pm 16,6$ mmHg bei den Patienten mit PAH am höchsten. Die Probanden ohne PH zeigten im Mittel einen mPAP von $16,5 \pm 4,3$ mmHg. Bei PVH lag der Parameter bei $29,7 \pm 11,3$ mmHg, bei LD-PH bei $30,4 \pm 10,7$ mmHg und Erkrankte mit CTEPH wiesen im Mittel einen mPAP von $39,9 \pm 12,7$ mmHg auf (s. Abb. 9, 10).

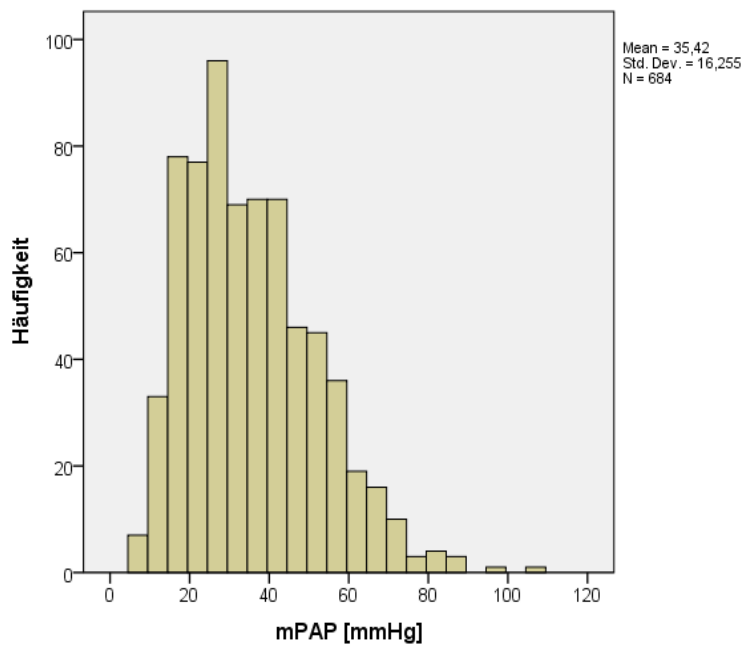


Abbildung 9: Boxplot-Verteilung des mPAP

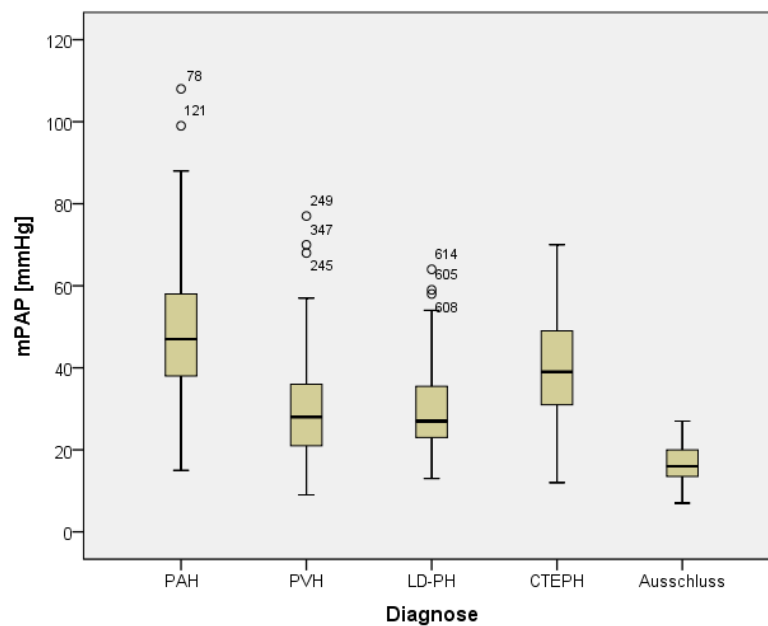


Abbildung 10: Box-Whisker-Plot Diagramm des mPAP

Prä- und postkapilläre PH werden laut Definition anhand des PAWP kleiner bzw. größer 15 mmHg unterschieden (s. Tab. 1). In der Gruppe der PVH-Erkrankten, einer postkapillären Form der PH, war der PAWP mit $16,6 \pm 6,9$ mmHg folglich am höchsten. Alle anderen Ätiologien lagen deutlich unter 15 mmHg, PAH mit $7,9 \pm 3,3$ mmHg, LD-PH mit $8,0 \pm 3,4$ mmHg und CTEPH mit $8,5 \pm 3,8$ mmHg. Nicht-PH-Erkrankte wiesen im Mittel einen PAWP von $7,9 \pm 3,4$ mmHg auf (s. Abb. 11, 12).

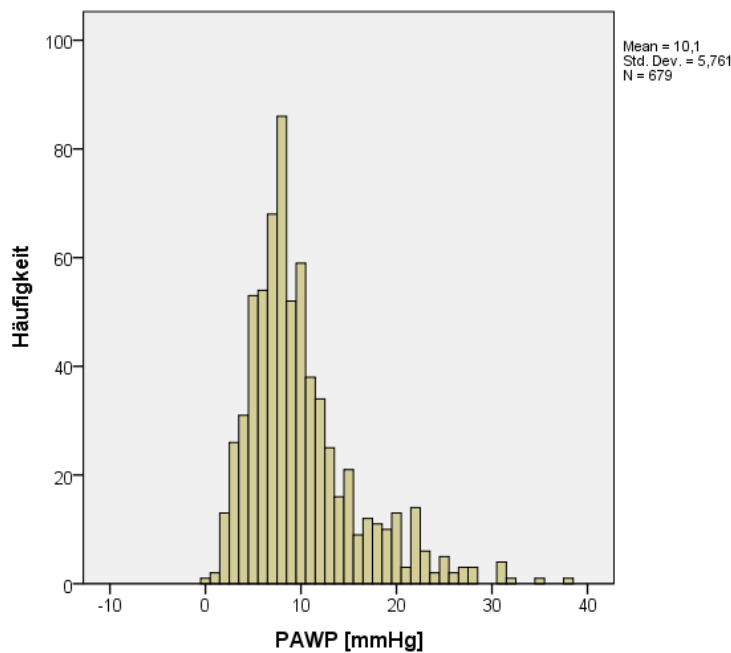


Abbildung 11: Boxplot-Verteilung des PAWP

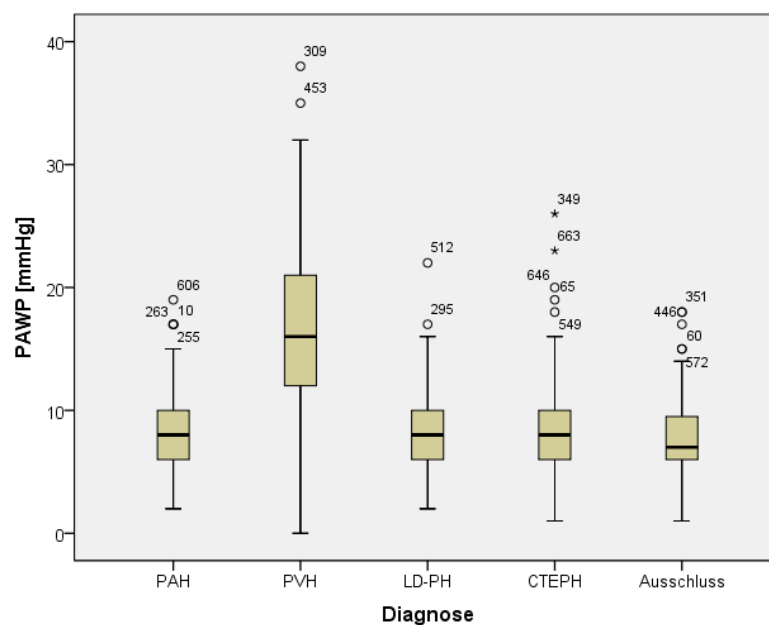


Abbildung 12: Box-Whisker-Plot Diagramm des PAWP

Zwischen der Gruppe mit ausgeschlossener PH und den PH-Klassen war ein deutlicher Unterschied in Bezug auf den ZVD festzustellen. Während dieser bei PH gesunden Probanden im Durchschnitt bei $3,2 \pm 3,0$ mmHg lag, wiesen Patienten mit LD-PH Werte von $4,3 \pm 3,6$ mmHg auf. Mit $6,9 \pm 5,0$ mmHg hatten PAH und CTEPH einen ähnlichen ZVD. Noch höher war dieser nur in der PVH-Gruppe: $7,2 \pm 4,9$ mmHg (s. Abb. 13).

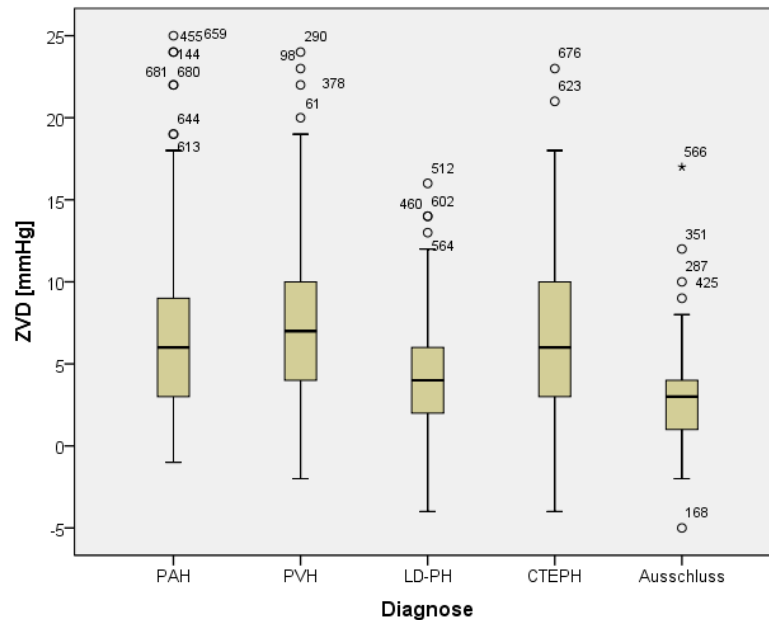


Abbildung 13: Box-Whisker-Plot Diagramm des ZVD

Das HMV war im Vergleich zur Gruppe Ausschluss PH in allen PH-Kollektiven vermindert. Besonders deutlich war dieser Unterschied bei den CTEPH-Patienten mit einem HMV von $4,3 \pm 1,1$ l/min in Bezug zu der nicht an PH erkrankten Kontrollgruppe mit $5,4 \pm 1,6$ l/min. LD-PH-Probanden wiesen unter den Gruppen mit PH das höchste HMV mit $5,1 \pm 1,4$ l/min auf, gefolgt von $4,9 \pm 1,7$ l/min bei PVH und $4,6 \pm 1,6$ l/min bei PAH (s. Abb. 14).

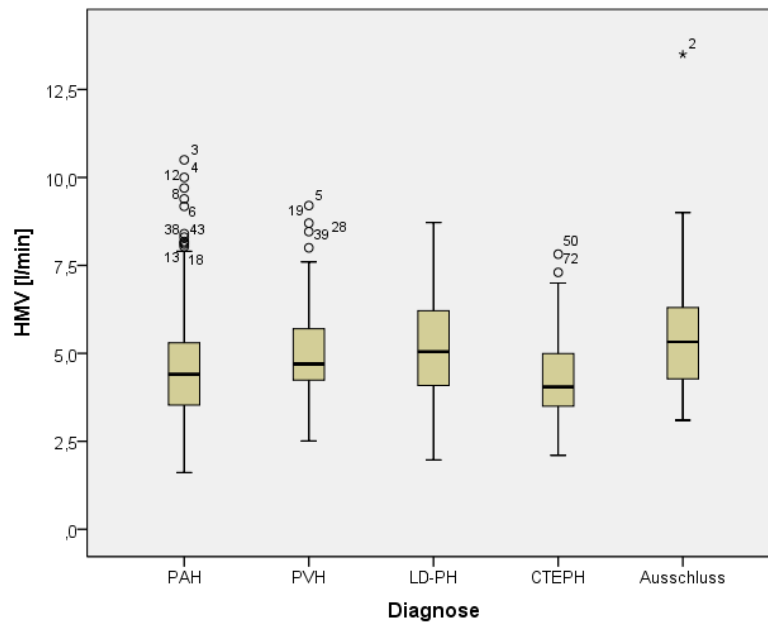


Abbildung 14: Box-Whisker-Plot Diagramm des HMV

Betreffend des PVR waren die höchsten Werte bei PAH ($734,5 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$) und bei CTEPH ($611,7 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$) messbar. In diesen Gruppen waren ebenfalls die IQR am größten mit $601 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ (PAH) und $512 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ (CTEPH). Probanden ohne PH wiesen lediglich einen PVR-Median von $130,0 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ mit einem IQR von $82 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ auf. LD-PH mit $327,0 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ (IQR $282 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$) und PVH mit $183,0 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ (IQR $154 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$) lagen mit ihrem jeweiligen Median zwischen den Gruppen (s. Abb. 15, 16).

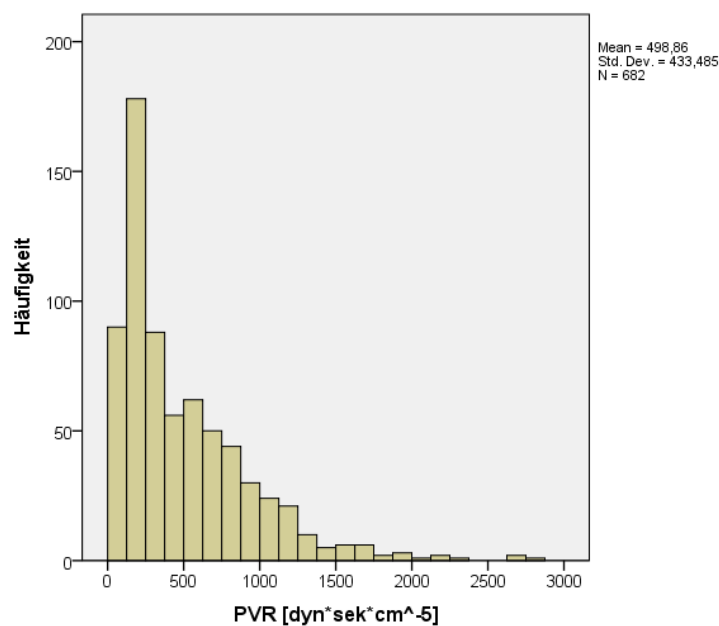


Abbildung 15: Boxplot-Verteilung des PVR

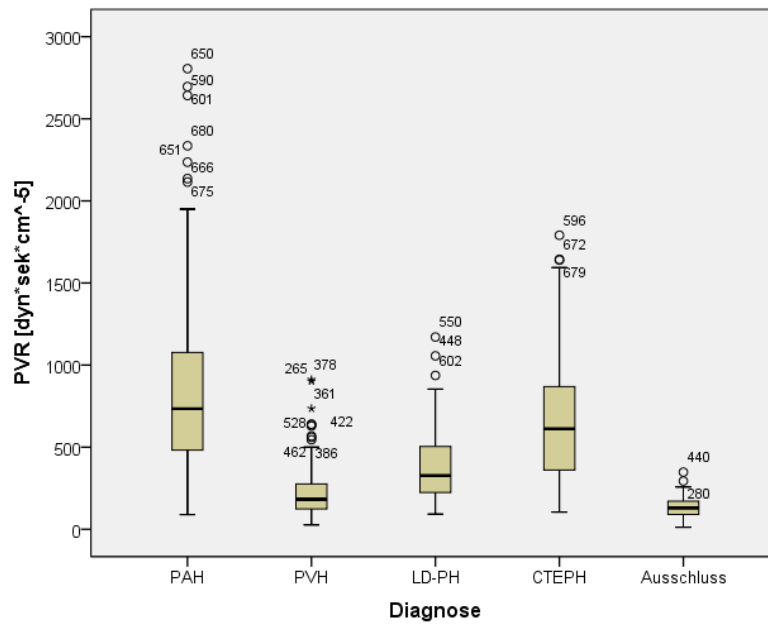


Abbildung 16: Box-Whisker-Plot Diagramm des PVR

Von allen hämodynamischen Parametern zeigte der CI die geringsten Differenzen innerhalb des Studienkollektivs. Die Werte reichten von $2,3 \pm 0,6$ l/min/m² für CTEPH bis $2,8 \pm 0,8$ l/min/m² für Ausschluss PH. PAH-Probanden wiesen den zweitniedrigsten CI mit $2,5 \pm 0,8$ l/min/m² auf. Bei PVH und LD-PH war der CI im Mittel $2,6$ l/min/m² mit einer SD von $\pm 0,6$ (PVH) und $\pm 0,7$ (LD-PH) (s. Abb. 17).

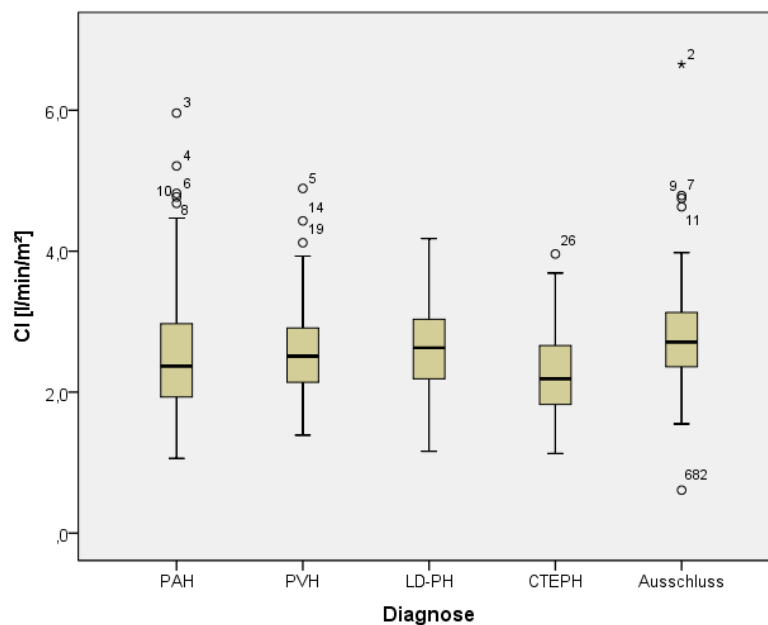


Abbildung 17: Box-Whisker-Plot Diagramm des CI

Deutliche Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren wiederum beim TPG beobachtbar. Ein TPG von $40,2 \pm 16,0$ mmHg war bei PAH-Probanden und bei CTEPH-

Patienten von $31,3 \pm 12,4$ mmHg gemessen worden, im Gegensatz zu $8,7 \pm 3,8$ mmHg bei Patienten ohne PH. PVH-Erkrankte zeigten einen Mittelwert des TPG von $13,1 \pm 8,0$ mmHg und Erkrankte mit LD-PH von $22,3 \pm 10,8$ mmHg (s. Abb. 18).

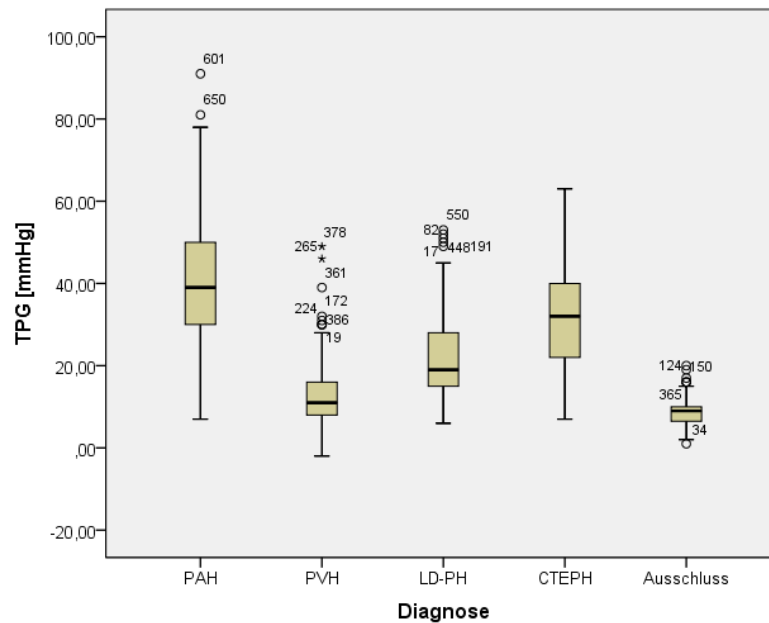


Abbildung 18: Box-Whisker-Plot Diagramm des TPG

3.3 Parameter Ventilation und Perfusion

Zur Bewertung der Ventilation und Perfusion wurden das V_T , der P_aCO_2 und der $P_{et}CO_2$ gemessen. Die Bestimmung der Parameter erfolgte in Ruhelage und unter maximaler Belastung (max). In Tabelle 9 sind die gemessenen Werte als Mittelwerte \pm SD und die jeweilige Probandenzahl angegeben.

	V_T		P_aCO_2		$P_{et}CO_2$	
	Ruhe	max	Ruhe	max	Ruhe	max
Einheit	l		mmHg		mmHg	
N	1321	1321	1320	1320	1321	1321
PAH	$0,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,5$	$33,1 \pm 4,9$	$32,6 \pm 6,8$	$28,7 \pm 4,9$	$28,0 \pm 7,6$
PVH	$0,7 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,4$	$36,6 \pm 4,2$	$36,9 \pm 5,2$	$31,9 \pm 4,1$	$34,4 \pm 5,9$
LD-PH	$0,8 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,5$	$38,2 \pm 5,8$	$40,7 \pm 7,5$	$30,7 \pm 5,2$	$33,8 \pm 8,6$
CTEPH	$0,8 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,6$	$33,4 \pm 4,0$	$33,2 \pm 4,9$	$27,6 \pm 4,5$	$26,4 \pm 7,3$
Ausschluss	$0,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,5$	$36,0 \pm 4,0$	$36,6 \pm 5,2$	$31,3 \pm 4,3$	$34,5 \pm 6,1$

Plus-Minus-Werte: Mittelwert \pm SD

Tabelle 9: Parameter Ventilation

In Ruhe unterschied sich das V_T zwischen den einzelnen Kollektiven nicht bedeutend. Exakt denselben Mittelwert von $0,7 \pm 0,2$ l wiesen sowohl PVH-Erkrankte als auch PH-Gesunde auf. LD-PH- und CTEPH-Probanden hatten ein V_T von $0,8 \pm 0,3$ l und PAH-Teilnehmer von $0,8 \pm 0,2$ l in Ruhe. Unter Belastung war eine Zunahme des V_T beobachtbar, V_T max unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auffällig war hier nur der Wert von $1,5 \pm 0,5$ l der Patienten ohne PH, der somit in der Mitte der gruppenspezifischen Mittelwerte lag. Probanden mit PVH wiesen ein V_T max von $1,4 \pm 0,4$ l und Patienten mit LD-PH von $1,3 \pm 0,5$ l auf, welches niedriger als das der Probanden ohne PH war. Am höchsten war V_T max bei PAH mit $1,6 \pm 0,5$ l und bei CTEPH mit $1,7 \pm 0,6$ l (s. Abb. 19, 20).

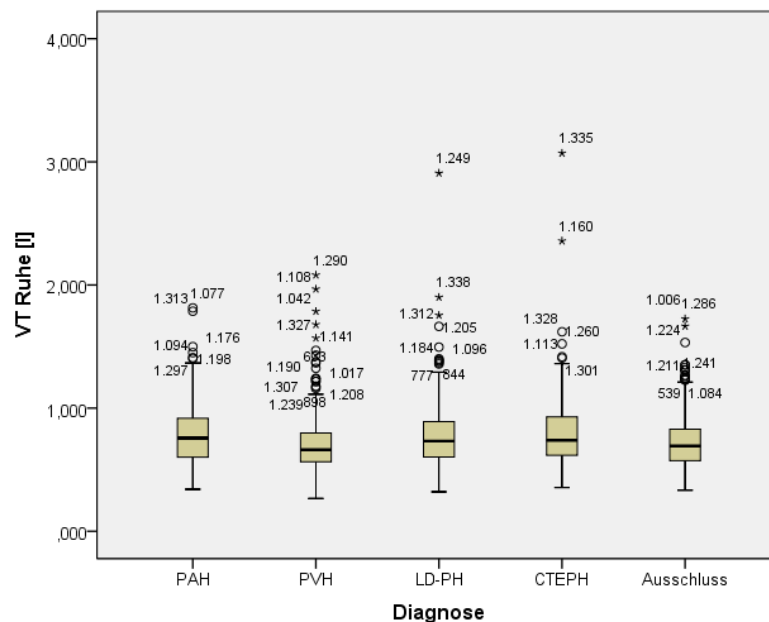


Abbildung 19: Box-Whisker-Plot Diagramm des V_T Ruhe

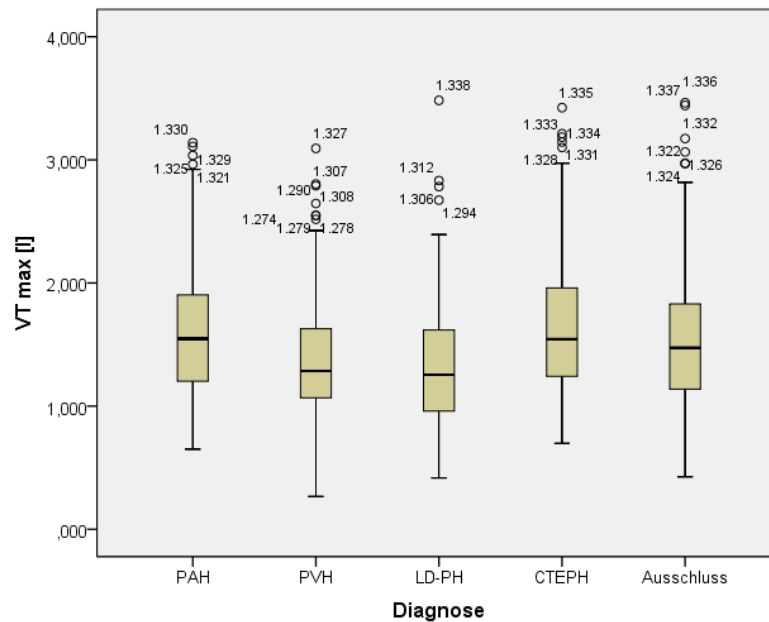


Abbildung 20: Box-Whisker-Plot Diagramm des V_T max

Weiterhin war der in Ruhe bestimmte P_aCO_2 in der Gruppe Ausschluss PH mit $36,0 \pm 4,0$ mmHg weder der niedrigste noch der höchste Mittelwert. Jedoch waren hier die Werte von PAH mit $33,1 \pm 4,9$ mmHg und von CTEPH mit $33,2 \pm 4,9$ mmHg deutlich geringer im Gegensatz zu $36,6 \pm 4,2$ mmHg bei PVH und $38,2 \pm 5,8$ mmHg bei LD-PH. Unter maximaler Belastung waren gruppenspezifische Abfälle und Anstiege des P_aCO_2 zu beobachten. PAH- und CTEPH-Probanden zeigten einen Abfall des P_aCO_2 max in Bezug zum Ruhewert. Eine Reduktion um 0,5 mmHg auf $32,6 \pm 6,8$ mmHg war bei PAH und um 0,2 mmHg auf $33,2 \pm 4,9$ mmHg bei CTEPH unter Belastung festzustellen. Hingegen zeigte sich bei LD-PH der deutlichste Anstieg des P_aCO_2 von Ruhe ($38,2 \pm 5,8$ mmHg) zu max ($40,7 \pm 7,5$ mmHg). Um 0,6 mmHg stieg im Durchschnitt der P_aCO_2 auf $36,6 \pm 5,2$ mmHg bei PH gesunden Studienteilnehmern und um 0,3 mmHg auf $36,9 \pm 5,2$ mmHg bei PVH-Patienten bei maximaler Auslastung (s. Abb. 21, 22).

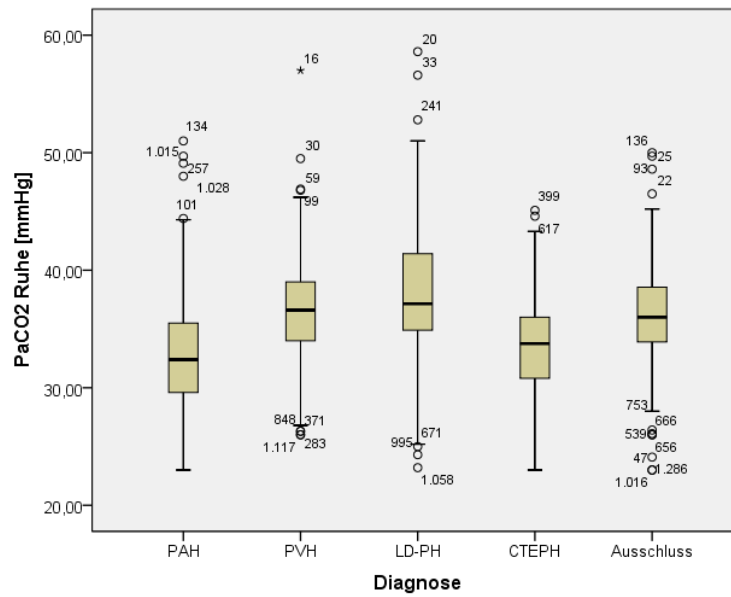


Abbildung 21: Box-Whisker-Plot Diagramm des P_aCO_2 Ruhe

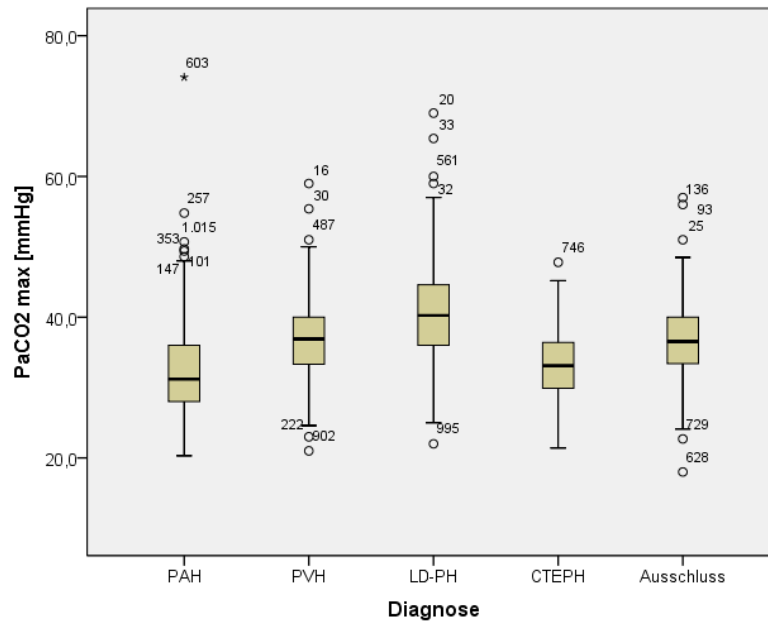


Abbildung 22: Box-Whisker-Plot Diagramm des P_aCO_2 max

Der letzte erfasste Parameter, der eine Einschätzung des V_D ermöglicht und um den es in dieser Arbeit vorrangig geht, war der $P_{et}CO_2$ in Ruhe und unter maximaler Belastung. Auch hier waren die Entitäten PAH und CTEPH mit den niedrigsten Werten vertreten. Bei PAH betrug der $P_{et}CO_2$ in Ruhe $28,7 \pm 4,9$ mmHg und war bei körperlicher Ausbelastung noch weiter vermindert auf $28,0 \pm 7,6$ mmHg. Die CTEPH-Erkrankten zeigten ebenfalls einen Abfall des $P_{et}CO_2$ von $27,6 \pm 4,5$ mmHg in Ruhe auf $26,4 \pm 7,3$ mmHg unter maximaler Belastung. Alle weiteren PH-Ätiologien zeigten hingegen eine Steige-

rung des Parameters unter Belastung. In Ruhe war der $P_{et}CO_2$ bei PVH $31,9 \pm 4,1$ mmHg und bei LD-PH $30,7 \pm 5,2$ mmHg und steigerte sich bei Anstrengung auf $34,4 \pm 5,9$ mmHg bzw. $33,8 \pm 8,6$ mmHg. Einen $P_{et}CO_2$ von $31,3 \pm 4,3$ mmHg wiesen Patienten ohne PH auf, welcher auf $34,5 \pm 6,1$ mmHg unter Belastung zunahm (s. Abb. 23, 24, 25).

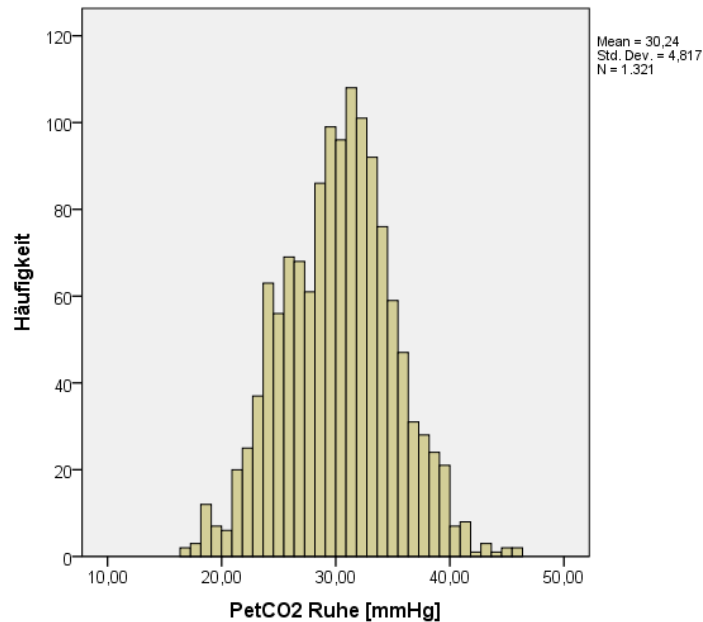


Abbildung 23: Boxplot des $P_{et}CO_2$ Ruhe

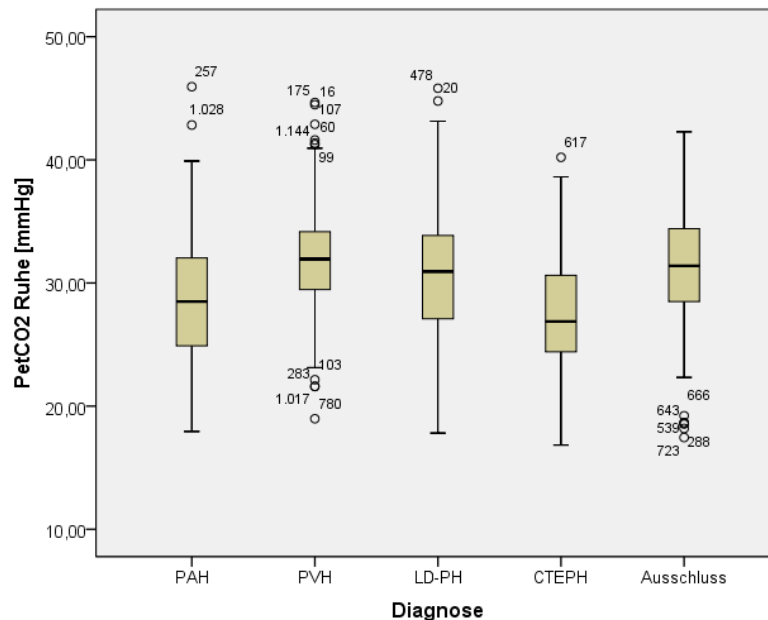


Abbildung 24: Box-Whisker-Plot Diagramm des $P_{et}CO_2$ Ruhe

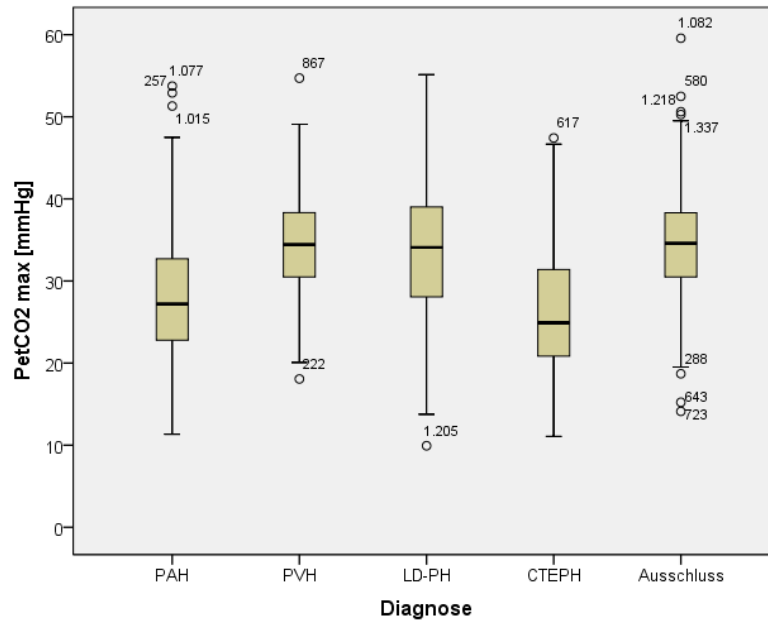


Abbildung 25: Box-Whisker-Plot Diagramm des $P_{et}CO_2$ max

3.4 Deskriptive Statistik

3.4.1 Korrelation des $P_{et}CO_2$ zwischen den Gruppen

Aufgrund seiner Normalverteilung wurde der $P_{et}CO_2$ einer Varianzanalyse mittels ANOVA-Testung zwischen den Gruppen unterzogen. Hierbei zeigte sich ein $p < 10^{-34}$, welches somit als signifikant erachtet wurde. Durch einen Post-hoc-Test wurde dieses Ergebnis innerhalb des Studienkollektivs bestätigt. Alle Gruppen wiesen signifikante Unterschiede auf. Ausnahmen bildeten nur die Entitäten PVH und LD-PH, hier konnte kein signifikanter Unterschied zur Ausschlussgruppe gemessen werden. Besonders bei PAH und CTEPH unterschied sich der $P_{et}CO_2$ deutlich von den anderen Gruppen.

3.4.2 ROC-Analyse

Aufgrund ihrer hohen Signifikanz gegenüber dem übrigen Studienkollektiv wurden PAH und CTEPH zu einer Gruppe zusammengefasst (N=472). Anhand dieser zusammengefassten Gruppe und dem Kollektiv Ausschluss PH (N=298) wurde eine ROC-Kurve erstellt, um den optimalen $P_{et}CO_2$ Cut-off-Wert zu ermitteln (s. Abb. 26). Die errechnete area under the curve (AUC) betrug hierbei 0,703. Die ROC-Kurve stellt visuell die Sensitivität und 1-Spezifität für jeden möglichen Grenzwert zueinander dar.

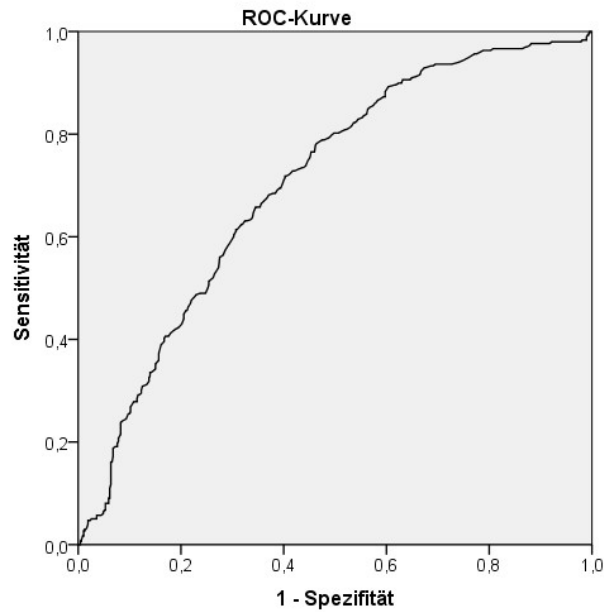


Abbildung 26: ROC-Kurve

In Tabelle 10 sind die entsprechenden Werte der ROC-Analyse aufgeführt. Betrachtete man die Werte der ROC, fiel eine deutliche Differenz zwischen $P_{et}CO_2$ -Werten mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität auf. Graphisch sind in Abbildung 27 der zu- bzw. abnehmende Verlauf der Sensitivität bzw. Spezifität bei steigendem $P_{et}CO_2$ dargestellt.

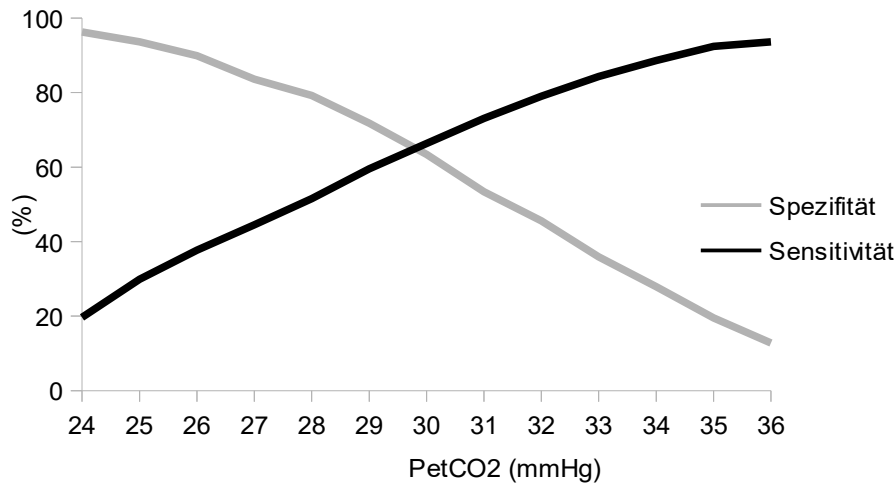


Abbildung 27: Sensitivität und Spezifität in Bezug zum $P_{et}CO_2$

P_{et}CO₂	Sensitivität	1-Spezifität	Spezifität
19 mmHg	1,50%	1,70%	98,30%
20 mmHg	3,00%	2,00%	98,00%
21 mmHg	3,80%	2,00%	98,00%
22 mmHg	7,40%	2,00%	98,00%
23 mmHg	12,70%	3,00%	97,00%
24 mmHg	19,70%	3,70%	96,30%
25 mmHg	29,90%	6,40%	93,60%
26 mmHg	37,70%	10,10%	89,90%
27 mmHg	44,50%	16,40%	83,60%
28 mmHg	51,50%	20,80%	79,20%
29 mmHg	59,50%	28,20%	71,80%
30 mmHg	66,30%	36,60%	63,40%
31 mmHg	73,10%	46,60%	53,40%
32 mmHg	79,00%	54,40%	45,60%
33 mmHg	84,30%	64,10%	35,90%
34 mmHg	88,60%	72,10%	27,90%
35 mmHg	92,40%	80,50%	19,50%
36 mmHg	93,60%	87,20%	12,80%
37 mmHg	94,70%	91,90%	8,10%
38 mmHg	97,50%	95,00%	5,00%
39 mmHg	98,90%	97,30%	2,70%

Tabelle 10: ROC-Analyse Sensitivität und Spezifität

Um die Aussagekraft der P_{et}CO₂-Messung zu erhöhen, wurden Grenzwerte mit unterschiedlicher Intention bestimmt. Je nach Fragestellung bzw. Patientenkollektiv kann es sich entweder um einen Such- oder einen Bestätigungstest handeln. Ein Suchtest soll möglichst viele erkrankte Personen erkennen, somit eine hohe Sensitivität aufweisen. Andersherum ist es beim Bestätigungstest, der möglichst keine falsch positiven Aussagen treffen soll und daher eine hohe Spezifität aufweisen muss. Folglich ist ein hoher PPV bei einem Such- und ein hoher NPV bei einem Bestätigungstest gewünscht.

3.4.3 Grenzwerte PH gegen Ausschluss PH

Festgelegt wurden drei Grenzwerte von 30 mmHg für einen Suchtest und 27 mmHg und 28 mmHg für einen Bestätigungstest. Diese wurden im Folgenden für die Übergruppe PH, die einzelnen Untergruppen aufgeteilt nach PH-Entität und im zusammengefassten PAH- und CTEPH-Kollektiv, jeweils gegen die Nicht-PH-Erkrankten, getestet.

Anhand des Suchtests mit 30 mmHg wurden 506 aller PH-Erkrankten korrekt als erkrankt erkannt, 517 zeigten jedoch einen höheren $P_{et}CO_2$ und wurden als nicht erkrankt eingestuft (s. Tab. 11). Dieser Grenzwert zeigte bzgl. der Kontrollgruppe ohne PH 108 falsch positive Ergebnisse, 190 Probanden wurden richtig als nicht erkrankt erkannt. Es ergab sich eine Testsensitivität von 49,5% mit einer Spezifität von 63,8%. Der PPV war mit 82,4% hoch, im Gegensatz zum NPV mit 26,9%.

	Test positiv (≤ 30 mmHg)	Test negativ (> 30 mmHg)	Σ
PH	506	517	1023
Ausschluss	108	190	298
Σ	614	707	1321

Tabelle 11: Suchtest 30 mmHg PH und Ausschluss PH

$$\begin{array}{l}
 \text{Suchtest 30 mmHg} \\
 \text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{506}{1023} = 49,5\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{506}{506+108} = 82,4\% \\
 \text{Spezifität} = \frac{RN}{RN+FP} = \frac{190}{298} = 63,8\% \quad \text{NPV} = \frac{RN}{RN+FN} = \frac{190}{190+517} = 26,9\%
 \end{array}$$

Für die Bestätigungstests mit 28 bzw. 27 mmHg als Schwellenwert zeigten sich teils deutlich unterschiedliche Werte (s. Tab. 12, 13). Während ein Grenzwert von 28 mmHg mit einer Sensitivität von 34,7% und einer Spezifität von 79,2% einherging, waren diese bei einer Testung mit 27 mmHg 29,3% und 83,6%. PPV und NPV unterschieden sich hingegen kaum zwischen den Grenzwerten, für 28 mmHg lagen diese bei 85,1% und 26,1% und für 27 mmHg bei 86,0% und 25,6%.

	Test positiv (≤ 28 mmHg)	Test negativ (> 28 mmHg)	Σ
PH	355	668	1023
Ausschluss	62	236	298
Σ	417	904	1321

Tabelle 12: Bestätigungstest 28 mmHg PH und Ausschluss PH

$$\begin{aligned} & \text{Bestätigungstest 28 mmHg} \\ \text{Sensitivität} &= \frac{RP}{RP+FN} = \frac{355}{1023} = 34,7\% & \text{PPV} &= \frac{RP}{RP+FP} = \frac{355}{355+62} = 85,1\% \\ \text{Spezifität} &= \frac{RN}{RN+FP} = \frac{236}{298} = 79,2\% & \text{NPV} &= \frac{RN}{RN+FN} = \frac{236}{236+668} = 26,1\% \end{aligned}$$

	Test positiv (≤ 27 mmHg)	Test negativ (> 27 mmHg)	Σ
PH	300	723	1023
Ausschluss	49	249	298
Σ	349	972	1321

Tabelle 13: Bestätigungstest 27 mmHg PH und Ausschluss PH

$$\begin{aligned} & \text{Bestätigungstest 27 mmHg} \\ \text{Sensitivität} &= \frac{RP}{RP+FN} = \frac{300}{1023} = 29,3\% & \text{PPV} &= \frac{RP}{RP+FP} = \frac{300}{300+49} = 86,0\% \\ \text{Spezifität} &= \frac{RN}{RN+FP} = \frac{249}{298} = 83,6\% & \text{NPV} &= \frac{RN}{RN+FN} = \frac{249}{249+723} = 25,6\% \end{aligned}$$

3.4.4 Grenzwerte PH-Klassen

Aufgeteilt nach PH-Entität wurde detailliert die unterschiedliche Testgüte je nach Subklasse erkennbar. Mit einer Sensitivität von 62,6% für PAH und 69,7% für CTEPH wurden diese beiden Gruppen durch den 30 mmHg Suchtest am besten korrekt erkannt (s. Tab. 14). Auch die PPV-Werte für diese Ätiologien lagen mit 24,3 % und 26,5% dicht beieinander, gleichzeitig waren dies für den Grenzwert die am höchsten beobachteten. PVH und LD-PH waren durch eine deutlich geringere Sensitivität von 30,7% bzw. 43,5% und dementsprechend niedrigerem PPV von 17,9% bzw. 13,7% gekennzeichnet. Durch die Betrachtung des Tests aufgeteilt nach Untergruppen blieben Spezifität und NPV konstant, dass Ausschlusskollektiv änderte sich nicht.

	Test positiv (≤ 30 mmHg)	Test negativ (> 30 mmHg)	Σ
PAH	149	89	238
PVH	110	248	358
LD-PH	84	109	193
CTEPH	163	71	234
Ausschluss	108	190	298
Σ	614	707	1321

Tabelle 14: Suchtest 30 mmHg PH-Entitäten und Ausschluss PH

Suchtest 30 mmHg

PAH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{149}{238} = 62,6\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{149}{614} = 24,3\%$$

PVH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{110}{358} = 30,7\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{110}{614} = 17,9\%$$

LD-PH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{84}{193} = 43,5\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{84}{614} = 13,7\%$$

CTEPH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{163}{234} = 69,7\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{163}{614} = 26,5\%$$

Ausschluss:

$$\text{Spezifität} = \frac{RN}{RN+FP} = \frac{190}{298} = 63,8\% \quad \text{NPV} = \frac{RN}{RN+FN} = \frac{190}{707} = 26,9\%$$

Zur Bestätigung der Erkrankung zeigte ein Grenzwert von 28 mmHg 52 falsch positive in Bezug zu 365 richtig positiven Ergebnissen (s. Tab. 15). Allerdings wurden 668 Erkrankte nicht als solche durch den Test erkannt. Insbesondere bei PVH wurden nur 58 Probanden richtig positiv und 300 als falsch negativ klassifiziert. Patienten mit LD-PH wurden ebenfalls zum Großteil als nicht erkrankt durch den Test deklariert. Bei PAH lag die Sensitivität bei 45,0% mit einem PPV von 25,7%. Nur Patienten mit CTEPH wiesen eine noch höhere Sensitivität von 57,7% bei einem PPV von 32,4% auf.

	Test positiv (≤ 28 mmHg)	Test negativ (> 28 mmHg)	Σ
PAH	107	131	238
PVH	58	300	358
LD-PH	55	138	193
CTEPH	135	99	234
Ausschluss	52	236	298
Σ	417	904	1321

Tabelle 15: Bestätigungstest 28 mmHg PH-Entitäten und Ausschluss PH

Bestätigungstest 28 mmHg

PAH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{107}{238} = 45,0\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{107}{417} = 25,7\%$$

PVH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{58}{358} = 16,2\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{58}{417} = 13,9\%$$

LD-PH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{55}{193} = 28,5\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{55}{417} = 13,2\%$$

CTEPH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{135}{234} = 57,7\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{135}{417} = 32,4\%$$

Ausschluss:

$$\text{Spezifität} = \frac{RN}{RN+FP} = \frac{236}{298} = 79,2\% \quad \text{NPV} = \frac{RN}{RN+FN} = \frac{236}{904} = 26,1\%$$

Für einen Bestätigungstest war ein Cut-off von 27 mmHg annehmbar (s. Tab. 16). Insgesamt wurden 300 Erkrankte aller Ätiologien als an PH erkrankt erkannt, lediglich 49 gesunde Probanden wurden als falsch positiv klassifiziert. 723 PH-Patienten erhielten bei diesem Grenzwert ein falsch negatives Ergebnis. Sämtliche PH-Klassen wiesen eine niedrigere Sensitivität im Vergleich zu einem Grenzwert von 28 mmHg auf. Zwar stieg die Spezifität, jedoch sank gleichzeitig der NPV ab.

	Test positiv (≤ 27 mmHg)	Test negativ (> 27 mmHg)	Σ
PAH	91	147	238
PVH	43	315	358
LD-PH	47	146	193
CTEPH	119	115	234
Ausschluss	49	249	298
Σ	349	972	1321

Tabelle 16: Bestätigungstest 27 mmHg PH-Entitäten und Ausschluss PH

Bestätigungstest 27 mmHg

PAH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{91}{238} = 38,2\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{91}{349} = 26,1\%$$

PVH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{43}{358} = 12,0\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{43}{349} = 12,3\%$$

LD-PH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{47}{193} = 24,4\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{47}{349} = 13,5\%$$

CTEPH:

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP+FN} = \frac{119}{234} = 50,9\% \quad \text{PPV} = \frac{RP}{RP+FP} = \frac{119}{349} = 34,1\%$$

Ausschluss:

$$\text{Spezifität} = \frac{RN}{RN+FP} = \frac{249}{298} = 83,6\% \quad \text{NPV} = \frac{RN}{RN+FN} = \frac{249}{972} = 25,6\%$$

3.4.5 Grenzwerte PAH und CTEPH gegen Ausschluss PH

Nach obiger Begutachtung wurden insbesondere die Gruppen PAH und CTEPH durch die Testung erkannt. Daher erfolgt bei der nachfolgenden Betrachtung die Zusammenfassung beider Klassen zu einem Kollektiv. Dies wurde gegen die Gruppe Ausschluss PH getestet, die übrigen PH-Ätiologien wurden nicht beachtet.

Ein Suchtest mit einem Cut-off von 30 mmHg ging mit einer Sensitivität von 66,1%, einer Spezifität von 63,8% und einem PPV von 74,3% für die zusammengefassten Entitäten einher (s. Tab. 17). Der NPV betrug hierbei 54,3%. 149 PAH- und 163 CTEPH-Erkrankte wurden als solche erkannt, aber auch 108 Probanden ohne PH wiesen ein positives Testergebnis auf. Weiterhin wurden insgesamt 160 Patienten mit PAH oder CTEPH falsch negativ klassifiziert.

	Test positiv (≤ 30 mmHg)	Test negativ (> 30 mmHg)	Σ
PAH	149	89	238
CTEPH	163	71	234
Ausschluss	108	190	298
Σ	420	350	770

Tabelle 17: Suchtest 30 mmHg PAH + CTEPH und Ausschluss PH

$$\begin{aligned} \text{Suchtest 30 mmHg} \\ \text{Sensitivität} &= \frac{RP}{RP+FN} = \frac{149+163}{238+234} = 66,1\% & \text{PPV} &= \frac{RP}{RP+FP} = \frac{149+163}{149+163+108} = 74,3\% \\ \text{Spezifität} &= \frac{RN}{RN+FP} = \frac{190}{298} = 63,8\% & \text{NPV} &= \frac{RN}{RN+FN} = \frac{190}{190+89+71} = 54,3\% \end{aligned}$$

Betrachtete man die Gruppen PAH und CTEPH zusammen gegen Ausschluss PH, wurden bei einem Cut-off von 28 mmHg 107 Patienten mit PAH und 135 mit CTEPH korrekt als krank klassifiziert (s. Tab. 18). Nichtsdestotrotz wiesen auch 62 der gesunden Probanden einen $P_{et}CO_2$ kleiner 28 mmHg auf und wurden daher als erkrankt eingeordnet. Es ergab sich für diesen Grenzwert im Sinne eines Bestätigungstests eine Sensitivität 51,3% von und eine Spezifität von 79,2%. Der PPV betrug 79,6%, der NPV 50,6%.

	Test positiv (≤ 28 mmHg)	Test negativ (> 28 mmHg)	Σ
PAH	107	131	238
CTEPH	135	99	234
Ausschluss	62	236	298
Σ	304	466	770

Tabelle 18: Bestätigungstest 28 mmHg PAH + CTEPH und Ausschluss PH

$$\begin{aligned} \text{Bestätigungstest 28 mmHg} \\ \text{Sensitivität} &= \frac{RP}{RP+FN} = \frac{107+135}{238+234} = 51,3\% & \text{PPV} &= \frac{RP}{RP+FP} = \frac{107+135}{107+135+62} = 79,6\% \\ \text{Spezifität} &= \frac{RN}{RN+FP} = \frac{236}{298} = 79,2\% & \text{NPV} &= \frac{RN}{RN+FN} = \frac{236}{236+99+131} = 50,6\% \end{aligned}$$

Eine Herabsetzung des Grenzwertes auf 27 mmHg führte einerseits zu einer Erniedrigung der Sensitivität (44,5%) und des NPV (48,7%), andererseits zu einer Erhöhung der Spezifität auf 83,6% und des PPV auf 81,1% (s. Tab. 19).

	Test positiv (≤ 27 mmHg)	Test negativ (> 27 mmHg)	Σ
PAH	91	147	238
CTEPH	119	115	234
Ausschluss	49	249	298
Σ	259	511	770

Tabelle 19: Bestätigungstest 27 mmHg PAH + CTEPH und Ausschluss PH

$$\begin{aligned}
 & \text{Bestätigungstest 27 mmHg} \\
 \text{Sensitivität} &= \frac{RP}{RP+FN} = \frac{91+119}{238+234} = 44,5\% & \text{PPV} &= \frac{RP}{RP+FP} = \frac{91+119}{91+119+49} = 81,1\% \\
 \text{Spezifität} &= \frac{RN}{RN+FP} = \frac{249}{298} = 83,6\% & \text{NPV} &= \frac{RN}{RN+FN} = \frac{249}{249+115+147} = 48,7\%
 \end{aligned}$$

3.5 Zusammenhang $P_{et}CO_2$ und Hämodynamik

Mögliche Zusammenhänge zwischen dem $P_{et}CO_2$ und den gemessenen hämodynamischen Parametern wurden mittels Regressionsanalyse untersucht. Hierbei wurden sowohl lineare, quadratische als auch logarithmische und exponentielle Regressionen betrachtet. Als abhängige Variable wurde der $P_{et}CO_2$ gesetzt. Bei zusammenfassender Begutachtung des gesamten Studienkollektivs, ohne Differenzierung zwischen erkrankten und nicht-erkrankten Probanden, ließen sich einzelne Zusammenhänge zwischen dem $P_{et}CO_2$ und den hämodynamischen Parametern feststellen.

In Bezug zum mPAP war ein schwacher Zusammenhang zu beobachten ($R^2 = 0,124$). Je höher der mPAP, desto niedriger zeigte sich der $P_{et}CO_2$. Im Gegensatz dazu waren der PAWP, das ZVD und der CI unabhängig, eine Korrelation der genannten hämodynamischen Parameter und dem $P_{et}CO_2$ bestand nicht. Das HMV wies eine schwache logarithmische und quadratische, allerdings weder eine lineare noch exponentielle Regression auf (s. Abb. 28). Dieser hämodynamische Parameter zeigte einen Anstieg beider Parameter zueinander, d.h. ein höheres HMV ging mit einem höherem $P_{et}CO_2$ einher. Der stärkste beobachtete Zusammenhang im Studienkollektiv zeigte sich beim PVR ($R^2 = 0,175$). Ebenso wie beim mPAP ging ein höherer PVR mit niedrigeren $P_{et}CO_2$ -Werten einher. Auch der TPG und der $P_{et}CO_2$ standen in Beziehung zueinander ($R^2 = 0,163$; s. Abb. 29), mit Ausnahme der logarithmischen Regression. Ein zunehmender TPG war mit abnehmendem $P_{et}CO_2$ vergesellschaftet.

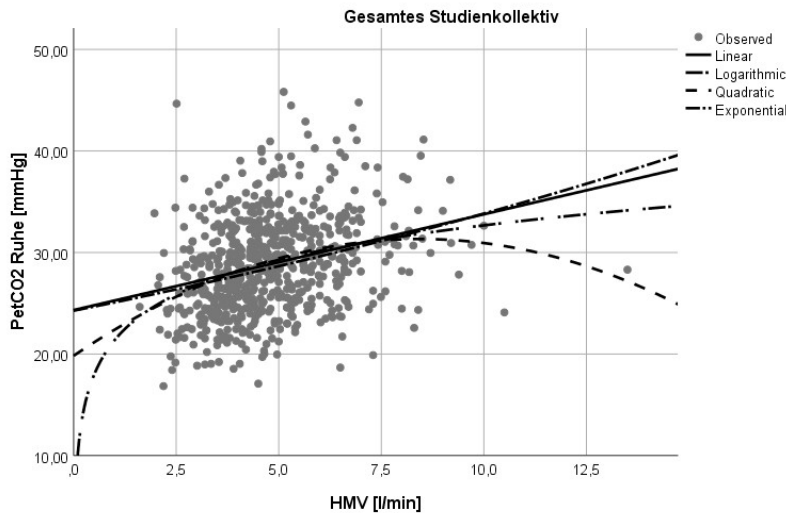


Abbildung 28: Regressionsanalyse $P_{et}CO_2$ und HMV

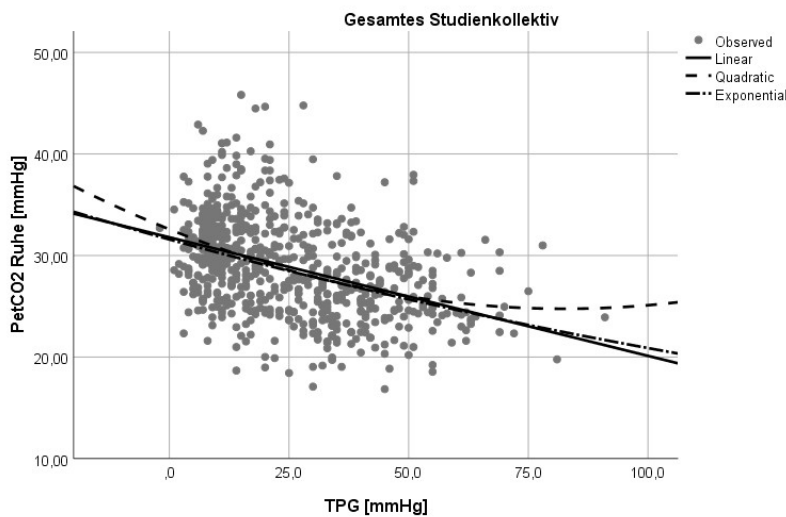


Abbildung 29: Regressionsanalyse $P_{et}CO_2$ und TPG

Für die genauere Betrachtung wurde das Studienkollektiv unterteilt in die verschiedenen PH-Klassen und die Kontrollgruppe. Hierbei waren einige weitere Beziehungen zwischen den einzelnen hämodynamischen Parametern und dem $P_{et}CO_2$ zu beobachten. Besonders auffallend waren die Entitäten PAH und CTEPH, bei denen die meisten Zusammenhänge festgestellt wurden. Während sich in den Gruppen PVH, LD-PH und Ausschluss PH keine Beziehung zwischen dem $P_{et}CO_2$ und dem mPAP nachweisen ließ, sind diese Parameter bei PAH und CTEPH voneinander abhängig. Diese Regression war bei PAH schwach ($R^2 = 0,133$), bei CTEPH deutlich stärker ($R^2 = 0,177$). Der oben beschriebene Zusammenhang des mPAP und $P_{et}CO_2$ bei Betrachtung des gesamten Studienkollektivs war somit allein auf diese beiden Entitäten zurückzuführen (s. Abb. 30).

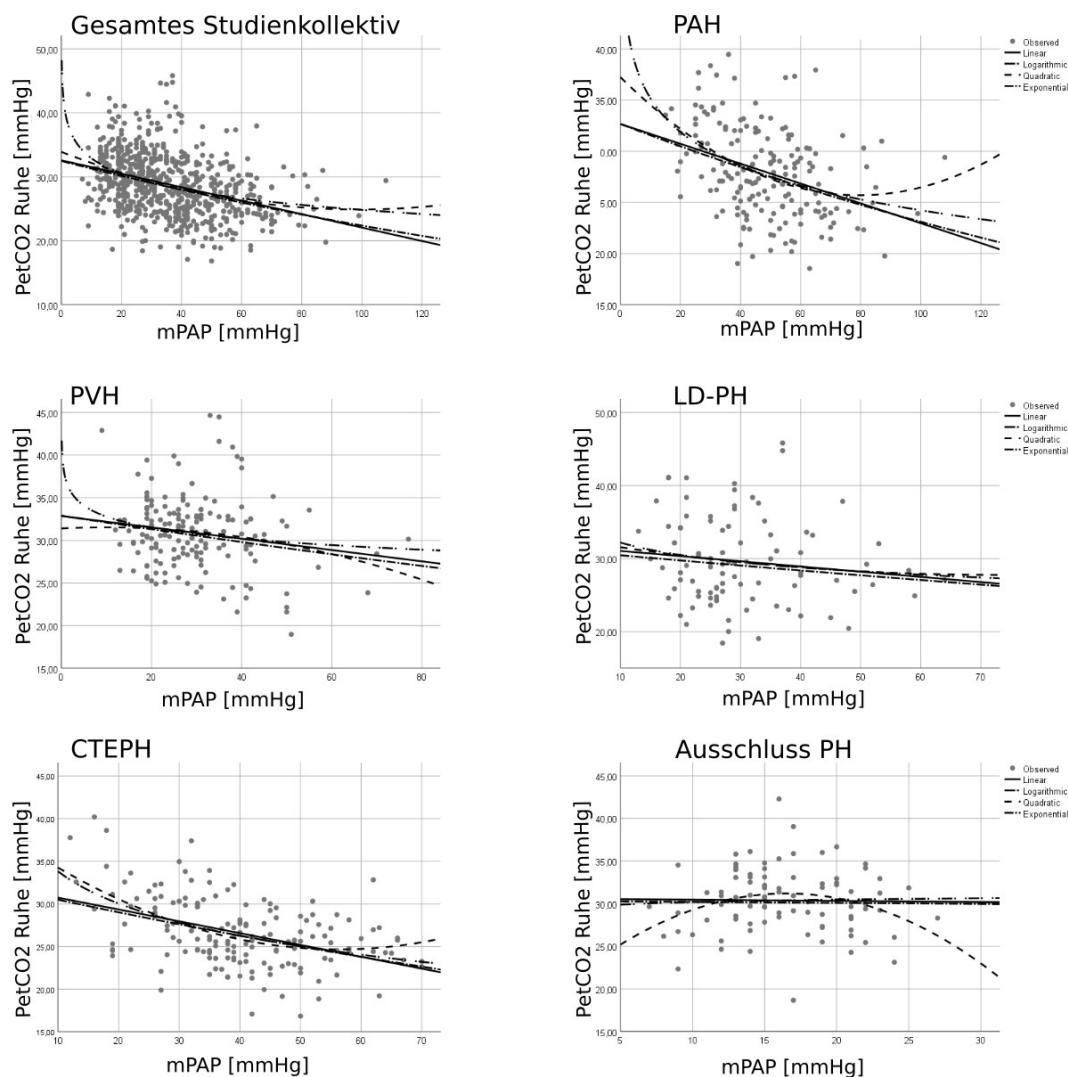


Abbildung 30: Regressionsanalyse $P_{et}CO_2$ und mPAP

Der PAWP und auch der ZVD zeigten nach Aufteilung in die einzelnen PH-Subklassen weiterhin keine Korrelation mit dem $P_{et}CO_2$. PAH ($R^2 = 0,102$) und CTEPH ($R^2 = 0,112$) wiesen eine schwache Regression des HMV in Bezug zum $P_{et}CO_2$ auf. In der Gruppe LD-PH ließ sich im Hinblick auf das HMV ebenfalls ein Zusammenhang ($R^2 = 0,098$), allerdings nur schwach quadratisch, nachweisen. Die restlichen Gruppen PVH und Ausschluss PH zeigten keine Verknüpfung der beiden Parameter. Ähnlich dem mPAP wies die übergeordnete Gruppe PH einen Zusammenhang zwischen dem PVR und dem $P_{et}CO_2$ auf, der allein durch die Entitäten PAH ($R^2 = 0,157$) und besonders CTEPH ($R^2 = 0,262$) getragen wurde (s. Abb. 31). Keine andere PH-Ätiologie und kein anderer hier berücksichtigter Parameter wies eine stärkere Regression auf als das CTEPH-Kollektiv im Hinblick auf den PVR in Bezug zum $P_{et}CO_2$. Die restlichen betrachteten Gruppen zeigten keine Korrelation mit dem PVR. Während der CI bei Begutachtung

des gesamten zusammengefassten Kollektivs keine Beziehung zum $P_{et}CO_2$ zeigte, ließ sich nach Aufteilung eine schwache Verbindung bei PAH ($R^2 = 0,099$) und CTEPH ($R^2 = 0,090$) feststellen. Eine der stärkeren Beziehungen, im Vergleich zu den restlich beobachteten Zusammenhängen, wies der TPG in der Gruppe CTEPH auf ($R^2 = 0,220$). Auch bei diesem Parameter war ebenfalls eine Beziehung bei PAH zum $P_{et}CO_2$ nachweisbar ($R^2 = 0,155$).

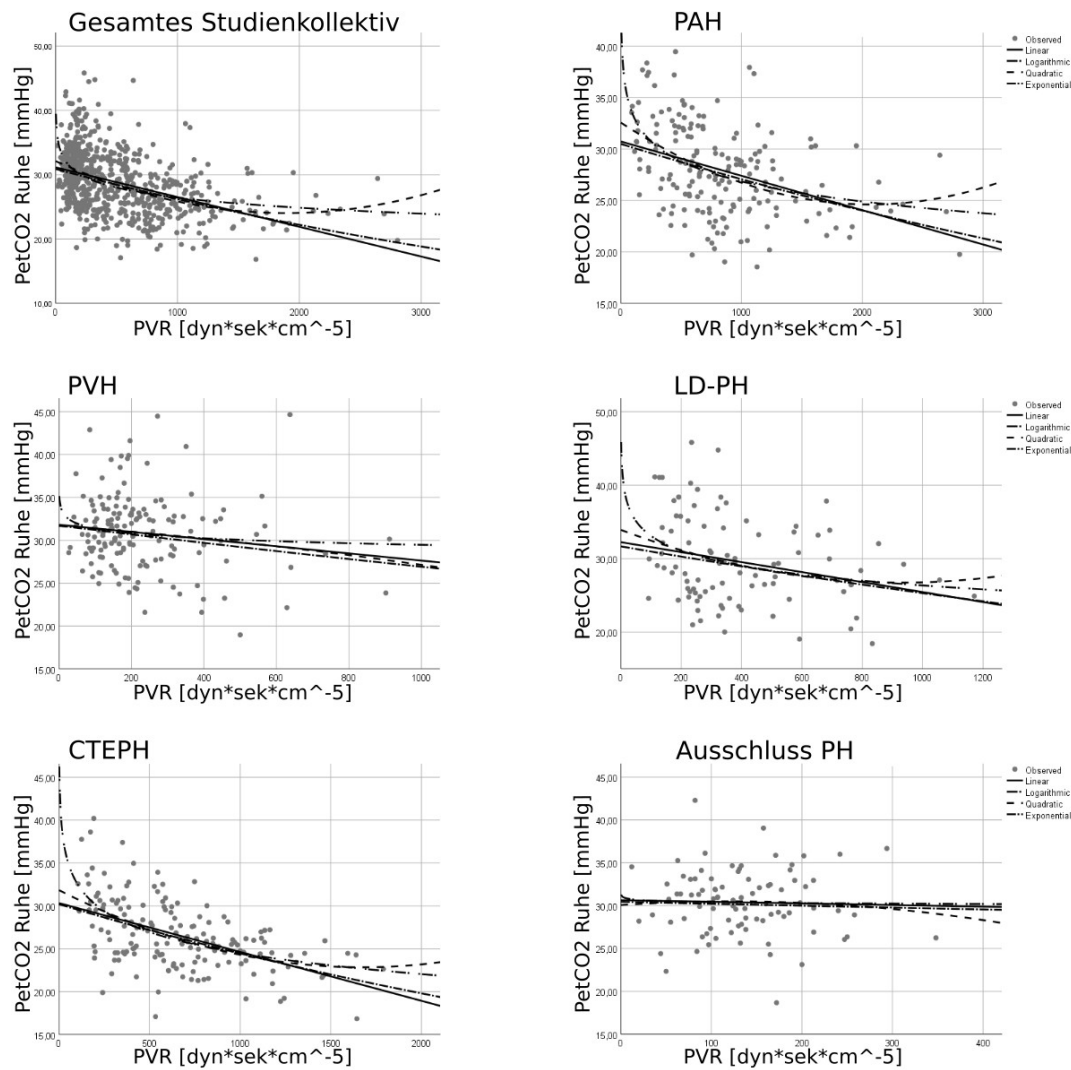


Abbildung 31: Regressionsanalyse $P_{et}CO_2$ und PVR

3.6 Vergleich der Güte der Testung

3.6.1 Geschlechterverteilung

Hinsichtlich des Geschlechts ließ sich lediglich ein sehr geringer Einfluss auf die Güte der $P_{et}CO_2$ -Testung nachweisen. In Tabelle 20 sind die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV nach weiblich und männlich aufgeteilt für einen Suchtest mit dem Grenzwert 30 mmHg aufgeführt. Getrennt nach Geschlecht wies die Sensitivität den größten Unterschied zwischen diesen auf. In der Gruppe der Frauen lag die Sensitivität bei 45,2%, bei den Männern leicht höher mit 54,3%. Bei Senkung des Grenzwertes auf 28 bzw. 27 mmHg wurde diese Differenz zwischen den Geschlechtern kleiner.

Suchtest 30 mmHg PH und Ausschluss PH				
Geschlecht	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Frauen	45,2	65,9	81,4	26,7
Männer	54,3	61,2	83,4	27,2

Angaben in %

Tabelle 20: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Geschlecht

Bei Unterteilung in die einzelnen PH-Entitäten zeigten sich einige Unterschiede, besonders hervorzuheben sind die Gruppen PAH und LD-PH (s. Tab. 21). Weibliche Probanden mit PAH wurden mit einem PPV von 29,9% eher korrekt positiv erkannt wie Männer mit einer PAH und einem PPV von 18,8%. Hierbei verhält sich die Sensitivität allerdings gegensätzlich, diese ist bei den männlichen PAH-Patienten mit 67,0% leicht höher im Vergleich zu 60% bei den Frauen. In dem Kollektiv mit LD-PH war ein Großteil der Probanden nicht nur männlich, diese wurden mit einem PPV von 18,8% auch besser erkannt. Frauen zeigten in dieser Untergruppe nicht nur eine geringere Sensitivität (37,9%), sondern zudem einen niedrigeren PPV von 8,3%. Im Hinblick auf die Erkrankung CTEPH wies der PPV keinen wesentlichen Geschlechterunterschied auf, hingegen lag die Sensitivität bei den Frauen mit 63,4% unter der der Männer von 76,6%.

Suchtest 30 mmHg PH-Entitäten			
Geschlecht	PH-Klasse	Sensitivität	PPV
Frauen	PAH	60,0	29,9
	PVH	25,6	17,3
	LD-PH	37,9	8,3
	CTEPH	63,4	25,9
Männer	PAH	67,0	18,8
	PVH	37,4	18,5
	LD-PH	46,5	18,8
	CTEPH	76,6	27,2

Angaben in %

Tabelle 21: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Geschlecht und PH-Entität

3.6.2 Anthropometrische Daten

Für die folgenden Vergleiche unter Aufteilung nach Alter- und BMI-Quantilen wurde der Suchtest mit 30 mmHg herangezogen, soweit nicht anders erwähnt.

Weiterhin beeinflusste das Alter die Testung (s. Tab. 22). Aufgeteilt nach Quartilen zeigte sich mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Spezifität, des PPV und NPV. Zwar wies die Sensitivität ebenso einen Abwärtstrend auf, allerdings stieg diese bei den über 70-Jährigen wieder über die der Altersgruppe der 51- bis 62-Jährigen an. Bei Erniedrigung des Grenzwertes sank die Sensitivität ebenfalls kontinuierlich mit Alterszunahme ab. Dabei zeigten die übrigen Parameter einen wechselhaften Verlauf, der NPV schwankte zwischen den Altersgruppen.

Suchtest 30 mmHg PH und Ausschluss PH				
Alter	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
< 51 Jahre	58,6	78,8	89,6	37,7
51-62 Jahre	48,3	71,3	84,6	29,7
62-70 Jahre	42,2	59,7	78,8	22,5
> 70 Jahre	49,0	40,9	76,2	17,2

Angaben in %

Tabelle 22: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Altersquartilen

Bei Betrachtung der Testgüte aufgeteilt nach Altersquantilen und zudem genauer Ätiologie der PH, zeigten sich teilweise Differenzen. Bei PAH-Patienten sank der PPV von 51,8% bei den unter 51-Jährigen auf 8,5% bei Probanden über 70 Jahre ab. Die Sensi-

vität für PAH blieb in diesen beiden Altersgruppen konstant ähnlich bei 68,5% bzw. 66,7%, diese fiel in der Gruppe der 51- bis 62-Jährigen auf 57,1% und bei den 62- bis 70-Jährigen auf 46,7%. Im Kontrast dazu wurde bei den PVH-Patienten die Erkrankung mit steigendem Alter besser erkannt. Während bei den unter 51-Jährigen mit PVH der PPV bei lediglich 7,3% und die Sensitivität bei 28,6% lag, wurden mit einer Sensitivität von 35,9% die erkrankten 51- bis 62-Jährigen korrekt erkrankt erkannt (PPV=18,8%). Bis zu einem Alter von 70 Jahren ändert sich der PPV mit 12,4% nicht bedeutend, im Gegensatz zur Sensitivität von 16,7%. Bei den über 70-Jährigen mit PVH wurde diese mit dem höchsten PPV von 32,3% und der geringsten Sensitivität von 39,0% erkannt. LD-PH wies in der Gruppe mit den jüngsten Studienteilnehmern die niedrigste PPV von 6,1% auf. Diese Ätiologie wurde mit einem PPV von 21,9% im Alter von 61 bis 70 Jahren am besten erkannt. Die Abnahme der Testgüte mit steigendem Alter war auch bei Zusammenlegung der Gruppen PAH und CTEPH gegen Ausschluss PH zu beobachten (s. Tab. 23). Bei den Bestätigungstesten mit 27 bzw. 28 mmHg wiesen insbesondere jüngere Patienten einen hohen PPV von über 90% auf.

Suchtest 30 mmHg PAH + CTEPH				
Alter	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
< 51 Jahre	69,4	78,8	88,0	53,4
51-62 Jahre	61,8	71,3	76,8	54,8
62-70 Jahre	66,3	59,7	67,8	58,1
> 70 Jahre	64,9	40,9	56,2	50,0

Angaben in %

Tabelle 23: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Altersquartilen und PAH + CTEPH

Einige, deutliche Unterschiede zeigten sich bei Einbezug des BMI in die Testbewertung (s. Tab. 24). Während die Sensitivität einen kontinuierlichen Abwärtstrend bei steigendem BMI aufwies, zeigten die anderen Testparameter einen diskontinuierlichen Verlauf. Probanden ohne PH mit einem BMI über 30,4 kg/m² wurden anhand des Tests mit einer Wahrscheinlichkeit von 65,4% korrekt gesund erkannt, nur in der Patientengruppe mit einem BMI kleiner 23,3 kg/m² war die Spezifität noch höher. Der PPV lag in den ersten beiden Quartilen über 90%, fiel in der Gruppe mit 26,5-30,4 kg/m² ab und stieg bei weiter zunehmendem BMI wieder an. Kein stetiger Auf- oder Abwärtstrend zeigte sich beim NPV, welcher je nach BMI schwankte.

Suchtest 30 mmHg PH und Ausschluss PH				
BMI	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
< 23,3 kg/m ²	75,3	68,8	95,8	22,9
23,3-26,5 kg/m ²	66,9	50,0	93,9	11,7
26,5-30,4 kg/m ²	64,4	34,4	80,6	18,6
> 30,4 kg/m ²	46,9	65,4	88,3	18,1

Angaben in %

Tabelle 24: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach BMI-Quartilen

Besonders bei Patienten mit einem BMI kleiner 23,3 kg/m² zeigte sich eine hohe Sensitivität, ein hoher PPV und eine gute Spezifität. Mittels Suchtest von 30 mmHg wurden innerhalb des Studienkollektivs alle CTEPH-Patienten erfasst, bei gleichzeitigem PPV von 36,4% (s. Tab. 25). Mit Zunahme des BMI sanken diese Werte auf eine Sensitivität von 62,5% und einen PPV von 26,0%. Auch PAH-Erkrankte wurden umso besser detektiert, je niedriger ihr BMI war. In Bezug zum Grenzwert des Tests wurde dies besonders deutlich. 86,0% der CTEPH-Patienten mit einem BMI unter 23,3 kg/m² wurden durch den Bestätigungstest mit 27 mmHg erfasst, bei einem positiven Testergebnis lag die Erkrankung zu 41,1% vor. Überstieg der BMI 30,4 kg/m², lag die korrekt Positivrate nur bei 28,1%, der PPV sank auf 25,7%. Paradox verhielt sich der PPV des Bestätigungstestes bei PAH, dieser lag bei den schwersten Patienten bei 45,7% und somit über dem PPV von 34,4% der leichtesten Probanden. Zwischen diesen beiden Quartilen war ein PPV von über 20% zu beobachten.

Suchtest 30 mmHg PH-Entitäten			
BMI	PH-Klasse	Sensitivität	PPV
< 23,3 kg/m ²	PAH	73,6	33,1
	PVH	46,7	11,9
	LD-PH	70,8	14,4
	CTEPH	100,0	36,4
23,3-26,5 kg/m ²	PAH	66,7	29,8
	PVH	52,9	15,8
	LD-PH	55,6	13,3
	CTEPH	83,3	35,1
26,5-30,4 kg/m ²	PAH	64,1	23,1
	PVH	47,4	16,7
	LD-PH	88,9	14,8
	CTEPH	70,0	25,9
> 30,4 kg/m ²	PAH	67,6	29,9
	PVH	31,6	23,4
	LD-PH	31,8	9,1
	CTEPH	62,5	26,0

Angaben in %

Tabelle 25: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach BMI und PH-Entitäten

Die Zusammenlegung der Gruppen PAH und CTEPH führte zu einer deutlichen Abnahme der Sensitivität bei steigendem Gewicht in Bezug zur Körperlänge (s. Tab. 26). Ein BMI unter 26,5 kg/m² und ein positives Testergebnis, d.h. ein P_{et}CO₂ kleiner oder gleich 30 mmHg, bedeuteten zu über 90% an PAH oder CTEPH erkrankt zu sein. Dies galt ebenfalls für die Bestätigungstests mit 28 und 27 mmHg.

Suchtest 30 mmHg PAH + CTEPH				
BMI	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
< 23,3 kg/m ²	85,4	68,8	94,3	44,0
23,3-26,5 kg/m ²	74,7	50,0	91,4	21,9
26,5-30,4 kg/m ²	67,1	34,4	71,6	29,7
> 30,4 kg/m ²	65,2	65,4	82,7	42,5

Angaben in %

Tabelle 26: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach BMI Quartilen und PAH + CTEPH

3.6.3 P_aCO₂ Daten

Unter Berücksichtigung aller gemessenen Parameter hatte der P_aCO₂ in Ruhe den bedeutendsten Einfluss auf die Testgüte (s. Tab. 27). Bei Betrachtung der unterschiedlichen Quartile zeigte sich mit Zunahme des P_aCO₂ eine deutliche Abnahme der Sensitivität von 90,0% auf 12,8% in Bezug zum Suchtest mit 30 mmHg. Der größte Sprung war zwischen dem Quartil mit 32,3 bis 35,4 mmHg mit einer Sensitivität von 58,0% und dem folgenden Quartil mit 35,4 bis 38,1 mmHg und einer Sensitivität von 29,9% festzustellen. Begleitend sank der PPV von 87,1% auf 70,5%. Eine Umkehr dieser teils starken Abnahme zeigte sich anhand der Spezifität, welche von 15,9% auf 84,5% stieg. Allein der NPV wies keine kontinuierliche Änderung auf, dieser schwankte zwischen den Quartilen von 21,9% bis 30,6%.

Suchtest 30 mmHg PH und Ausschluss PH				
P _a CO ₂	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
< 32,3 mmHg	90,0	15,9	87,1	21,9
32,3-35,4 mmHg	58,0	62,0	83,6	30,6
35,4-38,1 mmHg	29,9	69,2	72,0	27,2
> 38,1 mmHg	12,8	84,5	70,5	25,1

Angaben in %

Tabelle 27: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach P_aCO₂ Ruhe-Quartilen

Insbesondere die Diagnosen PAH und CTEPH kennzeichneten sich bei steigendem P_aCO₂ durch eine deutliche Abnahme ihrer Testsensitivität und des entsprechenden PPV aus (s. Tab. 28). Zugleich wurden Erkrankte mit PVH oder LD-PH durch den Test bedeutend schlechter erkannt, zeigten jedoch keine Abnahme des jeweiligen PPV. Ein P_aCO₂ kleiner 32,3 mmHg wies bei Beurteilung anhand des Grenzwertes 30 mmHg eine Sensitivität von mehr als 90% für die Entitäten PAH, CTEPH und LD-PH und von über 75% für PVH auf. Bei diesem niedrigem P_aCO₂ und gleichzeitig positivem Test, d.h. einem P_etCO₂ von 30 mmHg oder geringer, war die Diagnose zu 37,1% PAH, 29,7% CTEPH, 12,6% PVH, 7,7% LD-PH und in 12,9% falsch positiv. Vor allem die PAH zeigte bei einem P_aCO₂-Anstieg über 32,3 bis 35,4 mmHg eine deutliche Abnahme der Sensitivität von 91,4% auf 53,4%. Der PPV für PVH schwankte zwischen 12,6% und 25,1%, wohingegen der PPV für LD-PH mit steigendem P_aCO₂ von 7,7% auf 34,1% zunahm.

Suchtest 30 mmHg PH-Entitäten			
P _a CO ₂	PH-Klasse	Sensitivität	PPV
< 32,3 mmHg	PAH	91,4	37,1
	PVH	76,6	12,6
	LD-PH	95,7	7,7
	CTEPH	96,6	29,7
32,3-35,4 mmHg	PAH	53,4	16,9
	PVH	48,9	25,1
	LD-PH	61,8	11,5
	CTEPH	70,5	30,1
35,4-38,1 mmHg	PAH	17,2	5,0
	PVH	18,2	20,0
	LD-PH	47,3	26,0
	CTEPH	44,7	21,0
> 38,1 mmHg	PAH	17,6	13,6
	PVH	7,5	18,2
	LD-PH	18,5	34,1
	CTEPH	9,5	4,5

Angaben in %

Tabelle 28: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach P_aCO₂ und PH-Entitäten

Die alleinige Betrachtung der zusammengefassten Gruppe PAH und CTEPH gegen Patienten ohne PH zeigte besonders den Abwärtstrend der Testgüte bei steigendem P_aCO₂ (s. Tab. 29). Eine hohe Sensitivität von 93,8% mit einem PPV von 83,8% wies der Test bei einem P_aCO₂ kleiner 32,3 mmHg auf. Bis zu einem P_aCO₂ in Ruhe von 35,4 mmHg überstieg der PPV 70%, ein P_aCO₂ darüber führte zu einer Zunahme falsch positiver Ergebnisse. Ein negatives Testergebnis zeigte nur in 35,0% bis 60,2% einen Ausschluss der Erkrankung korrekt an.

Suchtest 30 mmHg PAH + CTEPH				
P _a CO ₂	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
< 32,3 mmHg	93,8	15,9	83,8	35,0
32,3-35,4 mmHg	63,2	62,0	74,1	49,5
35,4-38,1 mmHg	34,2	69,2	48,1	55,8
> 38,1 mmHg	14,5	84,5	38,1	60,2

Angaben in %

Tabelle 29: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach P_aCO₂ und PAH + CTEPH

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

Das Krankheitsbild PH geht im Verlauf mit einem pathologischen Lungengefäßumbau und einer daraus resultierenden Erhöhung des V_D einher. Dies bedingt eine Einschränkung der Perfusion, welche zu einer Erniedrigung der Gaskdiffusion über die Blut-Luft-Schranke und eingeschränkter CO_2 -Abgabe über die Lunge führt. Auf Grund dieses Pathomechanismus ist der $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ bei PH-Erkrankten vermindert. Ebenso durch einen erhöhten V_D gekennzeichnet ist die Lungenembolie. Im klinischen Alltag wird der $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ bereits erfolgreich eingesetzt, um das Vorliegen oder den Ausschluss einer solchen Embolie einzuschätzen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung dieses nichtinvasiv messbaren Parameters in der Diagnostik einer PH.[108][115]

Hemnes et al. zeigten in ihrer Studie an einem kleinen Patientenkollektiv (N=108), dass anhand des $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ zwischen PAH, PVH und Probanden ohne PH unterschieden werden kann.[111] Im retrospektiven Teil der EARLIER-Studie konnte an einem bedeutend größeren Studienkollektiv (N=1321) ebenfalls eine Korrelation dieses Parameters zwischen den Gruppen der einzelnen PH-Entitäten untereinander und einer Gruppe mit abgeschlossener PH festgestellt werden. Untersucht wurden Patienten mit PAH, PVH, LD-PH, CTEPH und mit invasivem Ausschluss der Erkrankung.

In der betrachteten Gießener Kohorte wiesen Probanden mit CTEPH und PAH im Vergleich zum übrigen Kollektiv im Mittel einen deutlich niedrigeren $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ auf. Sowohl der $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ und auch der $P_{\text{a}}\text{CO}_2$ waren bei PAH (Ruhe: $28,7 \pm 4,9$ mmHg; $33,1 \pm 4,9$ mmHg) und CTEPH (Ruhe: $27,6 \pm 4,5$ mmHg; $33,4 \pm 4,0$ mmHg) nicht nur niedriger in Bezug zu den restlichen Probandengruppen, sondern fielen unter Belastung noch weiter ab (PAH max: $28,0 \pm 7,6$ mmHg; $32,6 \pm 6,8$ mmHg – CTEPH max: $26,4 \pm 7,3$ mmHg; $33,2 \pm 4,9$ mmHg). Die beobachtete Absenkung des $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ im Gießener Studienkollektiv von der Ruhelage bis zur maximalen Belastung ist spezifisch für CTEPH und PAH. Diese deutliche Reduktion des $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ in Ruhe und unter Belastung wurde ebenfalls in mehreren anderen Studien beobachtet. Physiologisch würde die Belastung zu einem Anstieg dieses Parameters führen.[67][69]

Je nach gesetztem Cut-off sind die Sensitivität und Spezifität unterschiedlich hoch und der Test folglich geeignet. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Grenzwerte von 30 mmHg als Suchtest und 28 bzw. 27 mmHg als Bestätigungstest zeigten teils deutliche Unterschiede hinsichtlich der Aussagekraft des Tests. Weiterhin waren Differenzen der Testgüte bzgl. des gesuchten Krankheitskollektivs zu beobachten. Unabhängig des Grenzwertes hieß ein positives Testergebnis bzw. der PPV zu über 80% an einer PH zu leiden. Allerdings war die Sensitivität mit unter 50% niedrig, lediglich ein geringer Teil der Erkrankten wurde korrekt erfasst. Gleichzeitig bedeutete ein NPV von bspw. 26,9% für einen Grenzwert von 30 mmHg, dass ein negatives Testergebnis keinen sicheren Ausschluss der Krankheit zulässt. Insbesondere die PH-Subklassen PAH und CTEPH gingen mit einer höheren Testsensitivität einher, verglichen mit den anderen Studiengruppen. Bei einem Suchtest wurden diese beiden Entitäten mit einer Sensitivität von jeweils über 60% richtig erkannt, ein positives Testergebnis bei einem Cut-off von 30 mmHg bedeutete zu über 50% an PAH oder CTEPH erkrankt zu sein. Bei alleiniger Betrachtung der zusammengefassten Gruppe PAH und CTEPH gegen die Gruppe Ausschluss PH wurde die Eignung des Tests deutlich. Abhängig vom Grenzwert lag der PPV für beide Entitäten zusammen bei bis zu 81,1% bezogen auf 27 mmHg. Im Hinblick auf die Diagnose PH erwies sich der Test für die Entitäten PAH und CTEPH als sinnvoll. Jedoch ist ein sicherer Ausschluss der Erkrankung aufgrund des geringen NPV nicht möglich, dieser lag für 27 mmHg lediglich bei 50,6%.

In vielen weiteren Arbeiten wird der $P_{et}CO_2$ bereits als möglicher Wegweiser in der PH-Diagnostik betrachtet. Hierfür erfolgte vorrangig die Bestimmung des Parameters bei einer Spiroergometrie-Untersuchung unter maximaler Belastung oder an der anaeroben Schwelle. Allerdings gibt es je nach Literatur anders gewählte Grenzwerte, die hinsichtlich ihrer Diagnoseakkuratheit stark schwanken. Yasunobu et al. stellten in ihrer Studie fest, dass ein niedriger $P_{et}CO_2$ Zeichen einer PH sein kann (s. Abb. 1, Tab. 5). Betrachtet man diesen Parameter in Zusammenhang mit der VE/VCO₂-Slope, ist eine Abschätzung für das Vorliegen einer PAH möglich. Weist ein Patient Einschränkungen seiner Belastbarkeit (Dyspnoe unklarer Genese) und zusätzlich unter körperlicher Anstrengung einen $P_{et}CO_2$ kleiner 20 mmHg auf, ist die Diagnose PAH mehr als wahrscheinlich. Laut Yasunobu et al. wird ein derart niedriger Wert durch kaum eine andere Krankheit hervorgerufen.[69]

Unter Ruhebedingungen stellten Hemnes et al. eine deutliche Differenz des $P_{et}CO_2$ bei PAH-Erkrankten in Bezug zu Patienten mit PVH und Nicht-PH-Erkrankten fest. Der mittlere $P_{et}CO_2$ in Ruhe war bei PAH-Patienten signifikant erniedrigt. Hier wurde, nach Vergleich unterschiedlicher Grenzwerte, abschließend ein Cut-off des $P_{et}CO_2$ von 38 mmHg mit einem NPV 93,5% festgelegt. Intention war ein sicherer Ausschluss der PAH, d.h. ein hoher Anteil richtig negativer Ergebnisse. Unnötige, teils mit Risiken behaftete Untersuchungen, wie die Spiroergometrie oder der invasive RHK, sollten vermieden werden. Mit einer Sensitivität von 98,8% wurde ein Großteil der PH-Probanden des Studienkollektivs erfasst. Weiterhin wies der PPV mit 90,2% eine sehr gute diagnostische Eignung auf, ein positives Testergebnis bedeutet mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Krankheit zu leiden. Die Autoren schlossen daraus, dass die Bestimmung des Parameters in Ruhe für den Ausschluss einer PH genutzt werden und somit unterstützend in der Diagnostik sein kann.[111] Anhand des Gießener Kollektivs lassen sich diese Ergebnisse nicht vollständig nachvollziehen. Mit 30 mmHg war der Grenzwert in der hier vorliegenden Studie deutlich geringer, wies mit einer Sensitivität von 62,6% für PAH und 30,7% für PVH auch diesbezüglich niedrigere Werte auf. Für PAH lag der PPV bei einem Suchtest lediglich bei 24,3%, im Vergleich mit den anderen PH-Entitäten und der Kontrollgruppe der niedrigst beobachtete. Weiterhin war der PPV bei PAH durch einen Anstieg bei gleichzeitig sinkendem $P_{et}CO_2$ gekennzeichnet. Für einen Grenzwert von 30 mmHg ermittelten Hemnes et al. eine Sensitivität von 60,7%, eine Spezifität von 91,7%, einen NPV von 40,0% und einen PPV von 96,2%. Im Vergleich mit den in Gießen gemessenen Werten ist die Sensitivität ähnlich. Nichtsdestotrotz ist der PPV deutlich niedriger, auch bei Betrachtung des in Gießen für PAH und CTEPH zusammen gemessenen PPV von 74,3%. Weiterhin erscheint eine Spezifität von 91,7% fraglich, in der hier vorliegenden Studie lag diese lediglich bei 63,8%. Hemnes et al. führten ihre Studie in Ruhe und mittels eines handlichen Kapnographen durch, die Probandenzahl war bedeutend niedriger und es wurden nur die Entitäten PAH, PVH und Patienten ohne PH betrachtet. Die Untersuchungsbedingungen sind daher nur eingeschränkt vergleichbar. Es bleibt offen, inwieweit die unterschiedlichen Messmethoden und das verschiedene Patientenkollektiv die teils deutlichen Differenzen hinsichtlich der Testergebnisse bedingen.

In der Studie von Higashi et al. (N=155) wurde ein Grenzwert von $P_{et}CO_2 \leq 34,7$ mmHg an der anaeroben Schwelle festgesetzt, der mit moderater Sensitivität (80%) und Spezifität (86%) einherging. Die Autoren betonten den Nutzen des $P_{et}CO_2$ zur Schätzung eines erhöhten mPAP aufgrund ihrer beobachteten starken Korrelation zueinander, verwiesen aber für die Diagnostik auf eine Kombination der Messung des Parameters und einer Echokardiographie (s. Tab. 6 Zeile Spiroergometrie). Bei der Verknüpfung des $P_{et}CO_2 \leq 34,7$ mmHg an der anaeroben Schwelle und einer echokardiographisch bestimmten $TRV > 3,4$ m/s stieg die Sensitivität (87%). Gleichzeitig führt diese Kombination zu einem Anstieg des NPV auf 91%, falsch negative Aussagen wurden verringert. Zielgruppe waren Patienten mit einem mPAP ≥ 25 mmHg, per Definition PH-Erkrankte. Allerdings waren Studienteilnehmer nur PAH- und CTEPH-Patienten und Nicht-PH-Erkrankte, weitere PH-Klassen wurden ausgeschlossen.[73] Im Kontrast dazu wurde in der oben angeführten Studie von Hemnes et al. bei einem Cut-off von 34 mmHg eine bedeutend höhere Sensitivität von 86,9% mit einem niedrigeren NPV von 63,3% festgestellt, bei jedoch unterschiedlichen Probandengruppen.[111] Jene deutliche Differenz der Sensitivität für denselben Grenzwert macht deutlich, welche Variabilität für den Parameter in Abhängigkeit von den einzelnen Studienkollektiven herrscht. Anhand des Gießener Studienkollektivs lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht letztendlich bestätigen. In Ruhe zeigte ein Grenzwert von ≤ 34 mmHg, bei Betrachtung von PAH und CTEPH zusammen gegen Ausschluss PH, eine Sensitivität von nur 27,9% (s. Tab. 10). Inwieweit sich durch Anpassung der Studienteilnehmer und Messung des Parameters bei angeglichenen Studienbedingungen die Sensitivität ändert, ist ungeklärt.

Scheidl et al. untersuchten die Lungenperfusion über die Bestimmung des $P_{c-et}CO_2$ in Ruhe und unter Belastung. Anhand dieses Parameters konnte zwischen Patienten mit CTEPH und IPAH unterschieden werden. Im Rahmen der CTEPH-Erkrankung kommt es zu einer heterogenen Perfusion bei gleichzeitig unveränderter Ventilation. Dies führt zu einem Anstieg von V_D und einem dadurch fehlenden Gasaustausch dieser Lungenareale. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall unter körperlicher Anstrengung bei beiden Klassen in Bezug zu einer nicht an PH erkrankten Kontrollgruppe. Verglichen mit IPAH-Patienten wiesen CTEPH-Erkrankte in der Studie einen signifikant niedrigeren $P_{et}CO_2$, sowohl in Ruhe als auch unter maximaler Belastung, auf. Für die Unterscheidung zwischen CTEPH und IPAH wurde in Ruhe ein Grenzwert $P_{c-et}CO_2$ größer

7,0 mmHg mit einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 95% gewählt. Bei gleichem Grenzwert unter Belastung kam es zu einem Anstieg der Sensitivität auf 88% bei gleichzeitigem Abfall der Spezifität auf 90%. Um differentialdiagnostisch die beiden betrachteten PH-Entitäten unterscheiden zu können, ist die Beurteilung unter Belastung geeigneter. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit bspw. COPD, Lungenfibrose oder portaler Hypertension. Der Nutzen des Parameters ist somit eingeschränkt zu bewerten.[112] Innerhalb der Gießener Kohorte wurde der $P_{c-et}CO_2$ nicht direkt betrachtet. Obgleich ebenfalls der niedrigste $P_{et}CO_2$ in Ruhe und unter maximaler Belastung bei CTEPH-Patienten im Vergleich zu den übrigen Probandengruppen beobachtet wurde, war dieser nicht annähernd so gering wie in der Studie von Scheidl et al.. Im Gießener Kollektiv lag der $P_{et}CO_2$ bei 27,6 mmHg in Ruhe und 26,4 mmHg unter Belastung, während dieser bei Scheidl et al. mit 22,7 mmHg und 19,7 mmHg bei körperlicher Anstrengung festgestellt wurde. Errechnet aus dem gemessenen P_aCO_2 und $P_{et}CO_2$, lag der $P_{c-et}CO_2$ im Gießener Kollektiv für CTEPH in Ruhe bei 5,8 mmHg und steigerte sich bei Belastung um 1 mmHg. Der in oben erwähnter Studie angeführte Wert von mehr als 7 mmHg zur Unterscheidung von IPAH und CTEPH wurde daher innerhalb der Gießener Studie im Mittel nicht erreicht. Allein die Werte für PAH sind vergleichbar mit den Messwerten von IPAH bei Scheidl et al., dessen Ergebnisse können in dieser Studie nicht komplett nachvollzogen werden. Zu beachten ist, dass Scheidl et al. zwischen IPAH und CTEPH differenzieren wollten, während das Ziel dieser Studie die Diagnose jeglicher PH ist.

Schwaiblamir et al. untersuchten ein Kollektiv von Probanden (N=53) mit einem mPAP von 21-24 mmHg in Ruhe (borderline PH), der unter Belastung auf über 25 mmHg anstieg. Diese Patienten wurden hinsichtlich ihrer hämodynamischen und ventilatorischen Parameter in Ruhe und unter Belastung analysiert. Es wurde eine Erhöhung der arteriell zu endtidalen CO_2 -Differenz ($P_{a-et}CO_2$) von $1,87 \pm 0,6$ mmHg unter maximaler Belastung festgestellt, welche unter diesen Bedingungen eine Korrelation mit dem mPAP zeigte. Bei Aufteilung des Kollektivs anhand des $mPAP \geq 35$ mmHg bzw. < 35 mmHg in zwei Klassen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied des $P_{a-et}CO_2$ zwischen den beiden Gruppen ($3,7 \pm 0,9$ mmHg vs. $0,4 \pm 0,8$ mmHg, $p=0,007$).[116] Eine Beachtung von Patienten mit borderline PH fand in der hier vorliegenden Arbeit nicht statt, Ziel war die Diagnose einer manifesten PH ($mPAP \geq 25$ mmHg). Betrachtet man den P_aCO_2 und den

$P_{et}CO_2$ der Gießener Kohorte unter maximaler Belastung, war ebenfalls eine Erhöhung der Differenz der beiden Parameter zu beobachten. Dies ist die physiologische Antwort auf die Belastung und findet sich somit im gesamten Studienkollektiv. Im Vergleich zu den PH gesunden Probanden wiesen LD-PH- und CTEPH-Erkrankte einen bedeutend höheren $P_{a-et}CO_2$ von über 6 mmHg unter Belastung auf. PVH-Erkrankte zeigten lediglich einen geringen Unterschied des Gradienten, der von dem der Gruppe PH Abschluss nicht stark abwich. Im Hinblick auf die Diagnose PH ist somit der Nutzen bei Patienten ohne Erkrankungsverdacht fraglich. Jedoch erfolgte keine direkte Messung des Gradienten und dieser ist daher nur eingeschränkt mit den Werten der Studie von Schwaiblmair et al. in Bezug zu setzen. Um eine genauere Bewertung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, sollte eine spezifische Betrachtung des $P_{a-et}CO_2$ in einer eigenen Studie erfolgen.

Abhängig davon, welche Patientengruppe mittels des $P_{et}CO_2$ detektiert werden soll, ist der Grenzwert zu wählen. Alle PH-Erkrankten jeglicher Entität zu erfassen ist möglich, aber durch eine Vielzahl falsch positiver Ergebnisse nicht unbedingt sinnvoll. Auch die Progredienz der Erkrankung und die V_D -Vergrößerung können den $P_{et}CO_2$ beeinflussen. Zusätzlich können verschiedene Grunderkrankungen ursächlich bzw. assoziiert mit einer PH auftreten. In dieser Studie wurden mit vier der fünf PH-Klassen ein Großteil der Erkrankten betrachtet, allerdings erfolgte keine weitere Aufteilung in die spezifischen Untergruppen. Inwiefern und ob sich die einzelnen Subgruppen der fünf Klassifizierungen der PH unterscheiden, ist kaum untersucht.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer bestehenden und evtl. PH assoziierten Vorerkrankung eine PH bewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Hemnes et al. konnten keinen signifikanten Unterschied des $P_{et}CO_2$ in Ruhe zwischen IPAHA, hereditärer PAH oder PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen feststellen.[111] Innerhalb einer kleinen Kohorte (N=27) von Probanden mit systemischer Sklerose (systemic sclerosis, SSc) konnte hinsichtlich einer möglichen PH anhand des $P_{et}CO_2$ differenziert werden. SSc-Patienten mit und ohne PH zeigten bei Belastung eine signifikante Änderung des Parameters. Unter submaximaler Belastungstestung wurde die Differenz des $P_{et}CO_2$ von der Ruhelage bis zum Ende der Belastung ($\Delta P_{et}CO_2$) bestimmt. SSc-Patienten mit PH wiesen hierbei einen im Median signifikant niedrigeren $\Delta P_{et}CO_2$ von -2,1 mmHg (IQR 0,7–5,1 mmHg) im Vergleich zu SSc-Patienten ohne PH mit einem

ΔP_{etCO_2} von 1,2 mmHg (IQR 0,7–5,4 mmHg) auf. Jenes spiegelte sich auch im Verhältnis des VE/VCO_2 wider, hier äußerte sich die Begleiterkrankung PH durch einen Anstieg des Verhältnisses.[117] Dumitrescu et al. untersuchten ebenfalls eine Kohorte von SSc-Patienten. Die Krankheit SSc geht mit dem Risiko einer Entwicklung weiterer schwerwiegender Komorbiditäten wie Linksherzinsuffizienz oder pulmonaler Vaskulopathie (PV) einher. Auf Grundlage der Vaskulopathie kann sich daraufhin eine PH entwickeln. In der Studie konnte gezeigt werden, dass mittels Spiroergometrie eine Differenzierung zwischen Linksherzinsuffizienz und PV bei SSc möglich ist. An der anaeroben Schwelle unterschied sich der P_{etCO_2} ($p=0,004$) und das VE/VCO_2 -Verhältnis ($p=0,002$) signifikant zwischen einer vorhandenen und ausgeschlossenen PH als Begleiterkrankung der SSc. Auch die Änderung des P_{etCO_2} von beginnender Belastung bis zur anaeroben Schwelle wies mit einem $p=0,002$ einen signifikanten Unterschied auf, bei PV war ein Abfall des Parameters zu beobachten.[118] Armstrong et al. untersuchten Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (interstitial lung disease, ILD) im Hinblick auf eine Differenzierung zwischen der Komorbidität PH oder Ausschluss dieser. Der P_{etCO_2} war, ebenso wie der $P_{\text{E}}CO_2$, während einer Spiroergometrie in der Kohorte von ILD mit PH erniedrigt im Vergleich zu ILD-Patienten ohne PH. Auch der fehlende Anstieg des $P_{\text{E}}CO_2$ unter Belastung stellte sich als signifikant heraus. Dies spiegelt das krankheitsbedingte V/Q-Missverhältnis wieder und kann somit zur Unterscheidung von PH erkrankten und nicht erkrankten ILD-Patienten dienen.[119] Der Fokus der angeführten Studien lag auf der Diagnose einer PH als möglicher Begleiterkrankung. In den oben genannten Studien wurden keine gesunden Probanden, d.h. Patienten ohne SSC bzw. ILD und ohne PH, miteinbezogen.

Ein falsch angepasstes V/Q-Verhältnis kann zum einen eine ventilatorische Ursache haben (z.B. COPD) oder ist perfusionsbedingt erniedrigt (z.B. PAH, Linksherzinsuffizienz). Hansen et al. untersuchten diese Erkrankungen und stellten einen Unterschied des Verhältnisses von $P_{\text{E}}CO_2/P_{\text{etCO}_2}$ fest, je nach Ursache des gestörten V/Q-Verhältnisses. Allen Krankheiten gemeinsam sind erniedrigte, sowohl gemischt expiratorisch als auch endtidale, PCO_2 -Werte aufgrund der nicht optimal angepassten Ventilation oder Perfusion. Das Verhältnis von V/Q ist nie perfekt und der $P_{\text{E}}CO_2$ somit stets niedriger als der P_{etCO_2} . Aufgrund kardialer oder pulmonaler Pathologien die Perfusion betreffende Erkrankungen wird die Luft gleichmäßig aus den verschiedenen Arealen der Lunge abge-

geben. Hierbei ist die nicht-einheitliche Perfusion Grund des verminderten V/Q-Verhältnisses. Der $P_E\text{CO}_2$ und der $P_{et}\text{CO}_2$ werden dabei gleichermaßen verdünnt, sodass ihr Verhältnis ($P_E\text{CO}_2/P_{et}\text{CO}_2$) sich nicht wesentlich oder nur geringfügig ändert. Bei Erkrankungen der Atemwege, wie bspw. der COPD, ist der CO_2 -Gehalt der expiratorischen Luft in Bezug zur Zeit nicht stetig, sondern unregelmäßig. Dies ist zurückzuführen auf die nicht konstante Luftabgabe der Atemwege. Einen Großteil des VE nehmen dabei Lungenareale ein, die nur kurz am Gasaustausch beteiligt sind und einen niedrigen PCO_2 aufweisen. Deren niedriger Gehalt an CO_2 bestimmt dadurch vorrangig den $P_E\text{CO}_2$, welcher deshalb ebenfalls erniedrigt ist. Andere Areale weisen ein schlechteres V/Q-Verhältnis auf, werden jedoch länger belüftet und nehmen folglich Einfluss auf die endtidalen Atemgasdrücke. Der $P_{et}\text{CO}_2$ wird hauptsächlich durch diese spät entlüfteten Bezirke bestimmt, die aufgrund der längeren Ventilation einen höheren PCO_2 aufweisen. Patienten mit ventilatorischer Einschränkung zeigen aufgrund dessen eine ausgeprägte Differenz von $P_E\text{CO}_2$ und $P_{et}\text{CO}_2$ und folglich auch des Verhältnisses der Parameter zueinander. Mittels dieser nichtinvasiven Parameter können somit die Ventilation und Perfusion bei einer Steigerung von V_D beurteilt werden.[120] Auch der charakteristische Abfall des $P_{et}\text{CO}_2$ unter Belastung bei PAH-Patienten kann zur weiteren Differenzierung der Erkrankung genutzt werden. Bei Linksherzinsuffizienz ist demgegenüber eine Steigerung zu beobachten.[120] Auch in der Gießener Kohorte mit LD-PH stieg der $P_{et}\text{CO}_2$ von $30,7 \pm 5,2$ mmHg in Ruhe auf $33,8 \pm 8,6$ mmHg unter maximaler Belastung, jedoch wurde in keiner der Gruppen der $P_E\text{CO}_2$ erhoben.

4.2 $P_{et}\text{CO}_2$ und Hämodynamik

Hinsichtlich der Hämodynamik bei PH und dem $P_{et}\text{CO}_2$ ist die Studienlage heterogen. Der Anteil des Studienkollektivs mit PH wies einen erhöhten mPAP auf, wie es die Definition der Erkrankung erfordert. Auffälligkeiten des mPAP sind in den Gruppen PAH und CTEPH zu beobachten, welcher mit $48,5 \pm 16,6$ mmHg und $39,9 \pm 12,7$ mmHg in diesen Kollektiven am höchsten war. Higashi et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,04$) zwischen dem $P_{et}\text{CO}_2$ und erhöhten mPAP Werten (≥ 25 mmHg) und somit der Diagnose PH, genauer PAH und CTEPH, an der anaeroben Schwelle mittels Spiroergometrie feststellen (PH-Probanden $N=59$).[73] Die Feststellung ist allerdings fraglich, da in einer anderen Studie mit größerem Stichprobenumfang (PH-Probanden

N=84) keine signifikante Korrelation zwischen dem mPAP und $P_{et}CO_2$ für PAH nachgewiesen werden konnte. Diese Untersuchung wurde jedoch in Ruhe durchgeführt.[111] Beide Studienergebnisse sind widersprüchlich, entsprechen sich hinsichtlich der Messung an anaerober Schwelle bzw. in Ruhe auch nicht. Woods et al. zeigten ebenfalls eine enge Beziehung von $P_{et}CO_2$ und mPAP auf, die aber mit $p=0,055$ nicht signifikant war. [121] Yasunobu et al. stellten in ihrer Studie nicht nur einen Grenzwert für die Diagnose der PAH auf, sie wiesen ebenso ein Korrelation des $P_{et}CO_2$ und mPAP in Ruhe, an der anaeroben Schwelle und unter maximaler Belastung nach ($p<0,005$).[69] Ein Zusammenhang des mPAP und des $P_{et}CO_2$ zeigte sich ebenfalls innerhalb der Gießener Kollektivs (s. Kap. 3.5 Zusammenhang $P_{et}CO_2$ und Hämodynamik). Je schwerer die Erkrankung und somit höher der mPAP, desto niedriger war der gemessene $P_{et}CO_2$. Nach Aufteilung in die PH-Klassen wurde deutlich, dass diese Beziehung der beiden Parameter allein in den Gruppen PAH und CTEPH zu beobachten war. Dies unterstützt die oben erwähnten Studienergebnisse, welche ebenfalls eine Korrelation der Parameter für diese Entitäten feststellen konnten. Alle anderen PH-Klassen bzw. Ausschluss PH zeigten keine Korrelation von mPAP und $P_{et}CO_2$.

Bezüglich des $P_{et}CO_2$ und des PVR konnte sowohl eine Korrelation in Ruhe als auch an der anaeroben Schwelle für PAH, PVH und CTEPH gezeigt werden.[73][111] In der Gießener Kohorte wurde ebenfalls eine solche Korrelation nachgewiesen. Allerdings zeigte sich dieser starke Zusammenhang nur bei den Entitäten PAH und besonders CTEPH, die anderen Gruppen zeigten keinen Zusammenhang der Parameter. Weitere Korrelationen hämodynamischer Parameter und des $P_{et}CO_2$ konnten für den CI, PAWP und dPAP-PAWP in einer Studie nachgewiesen werden.[111] Hinsichtlich des CI war dieser Parameter im Studienkollektiv ausgeglichen, ein Zusammenhang konnte nicht gezeigt werden. In Bezug zur homogenen Verteilung des CI ließ sich feststellen, dass die Unterschiede des PVR in der Studie nicht auf eine kardiale Ursache zurückführen waren. Als ursächlich für die verschiedenen gemessenen Widerstände in der Studie sind daher die Druckdifferenzen zu erachten. Des Weiteren war der PAWP wie erwartet am größten bei PVH, allerdings konnte auch hier keine Verbindung zum $P_{et}CO_2$ festgestellt werden. Der dPAP wurde in der EARLIER-Studie nicht erhoben. Eingeschränkt mit dem dPAP-PAWP vergleichbar ist der TPG, welcher sich als Differenz aus mPAP-PAWP ergibt. Dieser Parameter war bei PAH und CTEPH bedeutend höher und ein Zusammen-

hang zwischen dem $P_{et}CO_2$ und dem TPG war bei diesen Entitäten nachweisbar. Aufgrund mangelnder Datenlage können die beobachteten Ergebnisse und Korrelationen nicht weiter beurteilt werden.

Ferner konnte eine Korrelation zwischen dem $P_{et}CO_2$ und der Überlebenszeit bei PH-Erkrankten festgestellt werden. Nach Teilung des Studienkollektivs in zwei Gruppen zeigten Patienten mit höheren Werten (> 29 mmHg) im Median ein Überleben von 61 Monaten im Vergleich zu Probanden mit niedrigerem $P_{et}CO_2$ (≤ 29 mmHg), die im Schnitt 58 Monate überlebten. Eine Prognoseeinschätzung mithilfe des Parameters ist somit möglich. Zugleich wiesen die Gruppen mit größerem bzw. kleinerem $P_{et}CO_2$ unterschiedliche Hämodynamik auf. Ein höherer PAWP bei niedrigerem PVR war in der Patientengruppe mit einem $P_{et}CO_2 > 29$ mmHg zu beobachten.[122]

4.3 $P_{et}CO_2$ und beeinflussende Parameter

Wie viele und welche Faktoren den $P_{et}CO_2$ limitieren, ist nicht vollständig geklärt. Während das Geschlecht keinen Einfluss auf die Testgüte hatte, sank mit steigendem Alter der PPV. Vornehmlich jüngere Patienten unter 62 Jahren profitierten von dieser Testung. Bei einem positiven Ergebnis des Suchtests 30 mmHg lag zu 88,0% eine PAH oder CTEPH bei den unter 51-Jährigen und zu 76,8% bei Probanden im Alter von 51 bis 62 Jahren vor. Eine weitere Rolle spielte der BMI, PAH- und CTEPH-Erkrankte wiesen im Trend einen geringeren BMI auf. Mit einem PPV von über 90% bei einem Grenzwert von 30 mmHg war die Messung des $P_{et}CO_2$ im speziellen für Patienten mit einem BMI kleiner $26,5$ kg/m^2 geeignet. Darüber war ein Großteil der positiven Ergebnisse korrekt positiv, allerdings schwächer als bei einem niedrigeren BMI. Demgegenüber steht die PVH, welche mit Anstieg des BMI durch eine Zunahme des PPV gekennzeichnet war. Im Vergleich mit PAH- weisen PVH-Erkrankte öfter ein metabolisches Syndrom auf, dies beinhaltet u.a. Adipositas. PVH-Patienten zeigten in einer untersuchenden Studie einen im Median höheren BMI von $36,8 \pm 9,1$ kg/m^2 als PAH-Probanden mit $29,2 \pm 8,4$ kg/m^2 auf.[123] Im hiesigen Studienkollektiv lag der Median aller Teilnehmer bei $26,5$ kg/m^2 . In Bezug zu den einzelnen Quartilen zeigte sich bei steigendem BMI eine Anteilzunahme der PVH-Probanden (s. Abb. 5).

Fraglich ist, inwieweit die gemessene Hypokapnie bei PH Ursache für den niedrigen $P_{et}CO_2$ ist. Diese Hypokapnie wird in den Leitlinien als Folge der krankheitsinduzierten

Hyperventilation erwähnt und spiegelt den erhöhten Atemantrieb wider.[3][62] Der P_aCO_2 war besonders bei PAH und CTEPH in Ruhe und unter Belastung deutlich erniedrigt, bei LD-PH und PVH im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne PH erhöht. Während der Parameter unter körperlicher Anstrengung bei PAH und CTEPH noch unter den zugehörigen Ruhewert fiel, wiesen alle anderen Gruppen einen belastungsinduzierten Anstieg des P_aCO_2 auf. Die erniedrigten P_aCO_2 -Werte wurden ebenfalls in einer Studie bei PAH und CTEPH beobachtet. In dieser waren die Werte bei CTEPH höher als bei PAH, wie in der Gießener Kohorte. Die ventilatorische Effizienz ist abhängig von der Abgabe des CO_2 in der Lunge, dem Verhältnis von V_D/V_T und des P_aCO_2 . Je niedriger der CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes, desto schwieriger ist die Abgabe dessen.[63][64] Explizit hervorzuheben ist der P_aCO_2 als beeinflussender Faktor auf die $P_{et}CO_2$ -Messung. Mit einem PPV über 80% bei einem P_aCO_2 unter 35,4 mmHg unabhängig des gewählten Grenzwertes war der Test für die Entdeckung einer PH geeignet. Während der Suchtest von 30 mmHg mit einer Sensitivität über 90% für PAH, LD-PH und CTEPH und von 76,6% für PVH bei einem P_aCO_2 kleiner 32,3 mmHg erfasste, war bereits bei leichter Erhöhung dieses Blutgasparameters die Testgüte deutlich vermindert. Demgegenüber ist die deutlich unterschiedliche Prävalenz der PH und ihrer Entitäten in den einzelnen P_aCO_2 -Quartilen zu beachten. Während bei einem P_aCO_2 unter 32,3 mmHg 86,2% der entsprechenden Probanden an PH erkrankt waren, sank in den folgenden Quartilen die Häufigkeit der PH-Patienten leicht auf über 70% ab. Aufgeteilt nach Ätiologie zeigten insbesondere PAH- und CTEPH-Probanden eine heterogene Verteilung bezogen auf die Höhe des P_aCO_2 . Diese Patienten wiesen primär ein P_aCO_2 bis zu 35,4 mmHg auf, 340 der 427 (79,6%) an diesen Entitäten Erkrankten lagen unter diesem Wert. Bei alleiniger Betrachtung der drei Gruppen PAH, CTEPH und Probanden ohne Erkrankung lag die Prävalenz beider PH-Ätiologien zusammen bei 82,3% bei einem P_aCO_2 niedriger 32,3 mmHg. Mit 49,8% aller PAH- und 37,6% aller CTEPH-Patienten war ein Großteil der Probanden dieser Entitäten in dem Quartil P_aCO_2 kleiner 32,3 mmHg vertreten, während nur 14,8% der Studienteilnehmer ohne PH ebenfalls ein so niedriges P_aCO_2 aufwiesen. Insbesondere der PPV und NPV werden durch die Prävalenz beeinflusst. Ist eine Krankheit selten, z.B. bei Betrachtung der PH in Bezug zur Allgemeinbevölkerung, desto eher bedeutet ein negatives Testergebnis die Erkrankung nicht zu haben. Diese Vortestwahrscheinlichkeit spielt bei der Testbeurteilung eine

große Rolle. Bei Anwendung desselben Grenzwertes in zwei Kollektiven mit unterschiedlicher Prävalenz stagniert die Sensitivität und Spezifität, jedoch ändern sich PPV und NPV.[114] Zusammenfassend war die Testgüte zum einen abhängig von dem gesuchten Kollektiv (PH oder nur die Gruppen PAH und CTEPH), zum anderen von der Höhe des $P_a\text{CO}_2$. Indirekt beeinflusst der $P_a\text{CO}_2$ die Prävalenz, bzw. PAH- und CTEPH-Patienten sind durch einen niedrigeren $P_a\text{CO}_2$ gekennzeichnet. Bei $P_a\text{CO}_2$ -Werten über 35,4 mmHg konnte anhand des Testergebnisses weder sinnvoll das Vorliegen einer PAH oder CTEPH abgeschätzt noch diese sicher ausgeschlossen werden.

Mittels Kapnographie werden weitere Krankheitsdiagnosen bestätigt, die den $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ beeinflussen können. Die Untersuchung findet Anwendung bei Verdacht auf eine diabetische Ketoazidose, da diese Auswirkungen auf den $P_a\text{CO}_2$ und den $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ hat. Als Kompensationsmechanismus der Azidose wird das CO_2 über die Lunge abgegeben. Der $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ korreliert mit dem im Serum gelösten Gesamt- CO_2 , dem venösen Bikarbonat und dem venösen PCO_2 . [124][125] Diese Korrelation wurde allerdings bei Patienten mit bereits deutlich erhöhten Blutzuckerwerten bestimmt. Inwiefern sich leichte, z.B. postprandiale, Blutzuckererhöhungen auf den $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ auswirken, ist nicht untersucht. Eine Beachtung und mögliche Beeinträchtigungen der Blutzuckerwerte fand im Gießener Kollektiv nicht statt. Bei Betrachtung der Lungenfunktionsparameter zeigen Erkrankte an CTEPH und PAH u.a. eine reduzierte Vitalkapazität und FEV_1 (s. Kap. 1.2.3 Lungenfunktionsdiagnostik, Spiroergometrie).[112] Die Lungenfunktion hat Auswirkungen auf die CO_2 -Abgabe, allerdings sind die Ausmaße auf den $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ nicht geklärt. Eine Beurteilung des $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ im Hinblick auf die Herzfunktion, ohne Berücksichtigung bzw. Beurteilung einer PH, ergab eine deutliche Korrelation des Parameters und der Schwere der Herzerkrankung. Matsumoto et al. verglichen Herzerkrankte mit gesunden Probanden, zu den eingeschlossenen Herzerkrankungen zählten Klappenfehler, dilatative Kardiomyopathie und alte Myokardinfektionen. Sowohl in Ruhe und auch unter Belastung zeigte der $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ der Erkrankten eine signifikante Verminderung. Der Parameter war innerhalb der Patienten mit Herzerkrankung umso niedriger, je höher die funktionelle Klasse (New York Heart Association, NYHA-Klassifikation), folglich die Belastbarkeit, war. Der $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ wies einen linearen Zusammenhang mit dem CI auf und unter Belastung eine positive Korrelation mit dem HMV. Der Marker ist somit für Patienten mit Herzinsuffizienz zur Beurteilung des eingeschränkten HMV unter körperlicher Tä-

tigkeit geeignet.[126] PH ist eine progrediente Erkrankung die zu Rechtsherzinsuffizienz führen kann, weiterhin kann eine Linksherzinsuffizienz Ursache der Erkrankung (Gruppe PVH) sein. Aufgrund der fehlenden Erhebung der Herzfunktion innerhalb des Kollektivs dieser Arbeit können keine Aussagen über Wirkungen der Herzfunktion, ob ursächlich oder zusätzlich, auf den $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ getroffen werden. Lediglich bestätigt die oben angeführte Studie, dass eine Einschränkung des kardialen Systems Auswirkungen auf den V_D hat.[126]

4.4 Limitationen der Arbeit

Von den insgesamt eingeschlossenen 1321 Studienteilnehmern wurde nicht bei allen Probanden sämtliche hier begutachteten Parameter bestimmt. Insbesondere der BMI und die hämodynamischen Parameter konnte durch fehlende Datensätze lediglich bei der Hälfte des Studienkollektivs betrachtet werden. In Untersuchungen außerhalb des Studienzeitraumes wurde die Diagnose PH und Klasse festgestellt. Weiterhin zeigte sich innerhalb des Kollektivs je nach Aufteilung ein Trend bezüglich der unterschiedlichen PH-Entitäten und der Gruppe Ausschluss PH. Ob diese verschiedenen Verteilungen allein durch die entsprechende PH-Ätiologie begründet oder durch Zufall bedingt sind und die Beurteilbarkeit einschränken, bleibt ungeklärt.

In Anbetracht der $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ -Messung während einer Spiroergometrie können unterschiedliche Einflüsse die Aussagekraft trüben. Für diese Untersuchung nahmen die Patienten eine halbliegende Position ein und erhielten eine Maske über Mund und Nase. Im Vergleich zu erhältlichen Kapnographen mit Sauerstoff-Nasensonde, die in erster Linie für die Bestimmung des $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ konzipiert sind, bedeutet dies einen höheren Stressfaktor. Durch Anlage der Mund-Nasen-Maske kann es zu emotionaler Erregtheit, dadurch bedingter Hyperventilation und damit verbundener physiologischer Hypokapnie kommen. Bei einem Großteil der zur Diskussion herangezogenen Studien wurde ebenfalls eine Spiroergometrie durchgeführt, teils jedoch ein handlicher Kapnograph. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist daher nur eingeschränkt gegeben. Weiterhin bedeutete die halbliegende Position bei der Untersuchung im Gießener Kollektiv eine Diskrepanz zwischen unterschiedlichen Spiroergometrien und kann zudem eine vollständige Ausbelastung des Patienten verhindern. In anderer Literatur wird vor allem eine aufrecht sitzende Untersuchungsposition beschrieben. Die Umgebungsbedingungen während der

einzelnen Untersuchungen können ebenfalls nicht als einheitlich konstant vorausgesetzt werden. Inwieweit diese die Messungen beeinflussen, ist fraglich. Aufgrund des langen Studienzeitraums können Änderungen hinsichtlich der technischen Hilfsmittel und ihrer Präzision, als auch Änderungen in den Leitlinien nicht ausgeschlossen werden.

Ausschlusskriterien und die Kontrollgruppe, d.h. die Probandengruppe mit ausgeschlossener PH, wurden nicht näher definiert und charakterisiert. Komorbiditäten wurden bei keinem der Studienteilnehmer erfasst, ob diese und evtl. deren Therapien Auswirkungen haben, ist offen. Durch die Durchführung der Untersuchungen an einem Schwerpunktzentrum in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie in Gießen erfolgte bereits eine Selektion der Studienteilnehmer. Verschiedene Untergruppen der PH und Patienten mit nachfolgendem Ausschluss der Erkrankung können hierdurch anders als in der Allgemeinbevölkerung verteilt sein. Während Sensitivität und Spezifität unabhängig, sind der PPV und NPV abhängig von der Prävalenz der Erkrankung. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung kann nur eingeschränkt erfolgen.

4.5 Ausblick

Das Spektrum an möglichen PH begleitenden Symptomen ist aufgrund ihrer Mannigfaltigkeit unspezifisch und kann die Diagnose erschweren. Zahlreiche nichtinvasive Untersuchungen können das Vorliegen der Erkrankung abschätzen, sie sind durch stark unterschiedliche Sensitivität und Spezifität gekennzeichnet. Die Messung des $P_{et}CO_2$ bietet durch eine simple Durchführbarkeit, niedrige Kosten und Objektivierbarkeit Vorteile in der PH-Diagnostik. In der hier vorliegenden retrospektiven Betrachtung konnte die Eignung des $P_{et}CO_2$ insbesondere für die Entitäten PAH und CTEPH festgestellt werden. Ein positives Testergebnis ging im beobachteten Studienkollektiv mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH, d.h. hohem PPV, einher. Die hier ausgewählten Grenzwerte zeigten aufgrund ihrer verschiedenen Intention unterschiedliche Sensitivität, PPV und NPV. Inwieweit die hier bestimmten und bewerteten Cut-offs für den klinischen Alltag geeignet sind, sollte anhand einer prospektiven Studie genauer untersucht und beurteilt werden.

Anhand des $P_{et}CO_2$ allein lässt sich bisher nicht endgültig die Diagnose PH stellen oder verwerfen. Die Diskrepanz zwischen Sensitivität und Spezifität je nach gesetztem Grenzwert hat eine hohe Anzahl falsch positiver oder falsch negativer Aussagen zur Fol-

ge. Eine Kombination verschiedener Untersuchungen ist sinnvoll, diese wirkt sich im Hinblick auf die Anzahl der korrekt gestellten Diagnosen positiv aus.[73] Zhao et al. zeigten durch Präselektion einer Gruppe mit Verdacht auf PH mittels TTE (geschätzter sPAP < 59 mmHg) und nachfolgender Bestimmung der VE/VCO₂-Slope an der anaeroben Schwelle eine Erhöhung der Spezifität.[65] Eine Zunahme der Sensitivität bei leicht reduzierter Spezifität zeigten Higashi et al. durch Kombination von TTE und Spiroergometrie, genauer TRV > 3,4 m/s und P_{et}CO₂ ≤ 34,7 mmHg.[73] Die aktuelle Leitlinie führt bereits einen Diagnosealgorithmus an, welcher primär die Einschätzung mittels Symptomen, Befunden und Anamnese vorsieht.[3] Ergibt sich der Verdacht auf eine PH, ist der nächste empfohlene Schritt die Durchführung eines TTE. Anhand dessen kann das Vorliegen der Erkrankung weiter eingeschätzt werden, jedoch ist die Untersuchung stark abhängig von der durchführenden Person.[3][16] Hier liegt der große Vorteil der Kapnographie. Objektivierbar und standardisiert durchführbar, eignet sich die Ermittlung des P_{et}CO₂ in Ruhe in der PH-Diagnostik. Insbesondere im ambulanten Sektor ist eine einfach handhabbare und zudem kostengünstige P_{et}CO₂-Messung anzuraten. Bezüglich des diagnostischen Algorithmus bietet sich die Einordnung der Kapnographie vor die Durchführung eines TTE an. Zuzüglich sollten hier eine bereits stattgefundenene Präselektion der Probanden und die Testung beeinflussende Parameter, wie BMI, Alter und ggf. erhobener P_aCO₂, Beachtung finden. Ebenso bietet die Kombination des P_{et}CO₂ mit dem arteriellen oder kapillären PCO₂ weiteres Potential. Besteht weiterhin eine hohe Wahrscheinlichkeit einer PH oder erhärtet sich der Verdacht sogar, kann mit einer folgenden TTE die nochmalige Beurteilung erfolgen. Einhergehend führt dies zur weiteren Selektion der Patienten und im besten Falle zur Reduktion von RHK-Untersuchungen und damit verbundenen Risiken gesunder Probanden.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Messung des P_{et}CO₂ neue Möglichkeiten in der PH-Diagnostik schafft. Der Nutzen und die genaue Einordnung der Untersuchung ist jedoch noch nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Studien, die dies untersuchen und beurteilen.

5 Zusammenfassung

Die Diagnose PH erfolgt aufgrund der unspezifischen Symptome oft erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Viele nichtinvasive Untersuchungsmethoden können die Wahrscheinlichkeit einer PH abschätzen, jedoch mit stark unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität. Pathologisch führt die Krankheit zu einem Lungengefäßumbau, welcher schlussendlich eine Erniedrigung des $P_{et}CO_2$ bedingt. Der $P_{et}CO_2$ ist objektiv mess- und beurteilbar und konnte in früheren Studien bereits sinnvoll als diagnostischer Parameter für PAH und CTEPH eingesetzt werden. In dieser Arbeit wurde der $P_{et}CO_2$ von vier der fünf PH-Klassen, genauer PAH, PVH, LD-PH und CTEPH und einer Nicht-PH-Erkrankten-Gruppe bestimmt und bewertet.

Insgesamt wurden 1321 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Anhand einer Spiroergometrie und einer Blutgasanalyse wurden das V_T , der $P_{et}CO_2$ und der P_aCO_2 in Ruhe und unter maximaler Belastung erfasst. Weiterhin unterzogen sich die Probanden einer RHK-Untersuchung, wobei die entsprechenden hämodynamischen Parameter und auch die Diagnose und Ätiologie festgestellt wurden. Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung des Alters, des Geschlechtes und des BMI.

Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer $P_{et}CO_2$ bei PAH und CTEPH. Um das diagnostische Potential der Messung dieses Parameters zu überprüfen, wurden beide Entitäten zusammengefasst. Hinsichtlich der Wahl des Grenzwertes wurden je nach Intention Grenzwerte festgesetzt. Einhergehend mit einem PPV von 82,4% eignete sich als Suchtest ein Wert von 30 mmHg, eine Absenkung des Grenzwertes auf 28 bzw. 27 mmHg führte zu einer Steigerung des PPV auf 85,1% bzw. 86,0%. Zu beachten war die unterschiedliche Testgüte je nach Alter, BMI und speziell des P_aCO_2 der Probanden. Limitierend waren nicht alle PH-Entitäten und Ausschluss PH gleichermaßen in den verschiedenen betrachteten Quartilen vertreten. Weiterhin konnten Korrelationen zwischen dem $P_{et}CO_2$ und hämodynamischen Parametern festgestellt werden, hervorzuheben sind die Zusammenhänge mit dem mPAP und PVR für PAH und CTEPH.

Zusammenfassend ist die $P_{et}CO_2$ -Messung für die Diagnose einer PH geeignet. Der Parameter unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren, die bei der Beurteilung des Testergebnisses für das Vorhandensein der Erkrankung ebenso miteinbezogen werden müssen.

6 Summary

PH is often diagnosed in an advanced state because of the unspecific and diverse symptoms. Many non invasive tests are able to estimate the likelihood of PH but with severe different sensitivity and specificity. The disease is characterized by a pathological distinctly lower $P_{et}CO_2$ due to the remodelling of the lung vessels. This parameter can be objective measured and evaluated. In earlier studies it was useful utilised as a diagnostic tool for PAH and CTEPH. In this study the $P_{et}CO_2$ was determined in four of the PH groups, specially PAH, PVH, LD-PH and CTEPH and also in one group with excluded PH. Furthermore, haemodynamic parameters were measured and their correlation towards the $P_{et}CO_2$ tested.

A total of 1321 patients were included in this retrospective study. Based on a cardiopulmonary exercise testing and a blood gas sample the V_T , $P_{et}CO_2$ and P_aCO_2 at rest and maximal load were measured. Beyond the patients also underwent a RHC which recorded the haemodynamic parameters and the diagnose was recorded. Additionally the age, sex and BMI was validated.

The aetiologies PAH and CTPEH showed a significant lower $P_{et}CO_2$. To investigate the diagnostic potential of the measurement of this parameter, both classes were subsumed to one group. In regard to the cut-off choice different values where selected referring to the intention. As a screening test a cut-off of 30 mmHg is acceptable as a consequence thereof a PPV with 82,4%. The depression of this cut-off towards 28 respectively 27 mmHg is able to affirm the diagnose with a PPV of 85,1% and 86%. Attention should be paid to the parameters age, BMI and especially P_aCO_2 which influenced the test potential of the different probands. Limiting the comparability not all considered quartiles where identical, the PH groups and PH exclusion were not equal distributed in the study. Furthermore, several correlations between the $P_{et}CO_2$ and haemodynamic parameters could be confirmed, distinguishing the coherences with the mPAP and PVR for CTEPH and PAH.

In summary the non invasive measurement of the $P_{et}CO_2$ for the diagnosis of PH is eligible. This parameter is influenced by different factors, which should be included in the evaluation of the test result to estimate the disease occurrence.

7 Abkürzungen

AA	Aorta ascendens
AaDO ₂	alveoloarterielle Sauerstoffdruckdifferenz
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
ANOVA	analysis of variance
AUC	area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor type 2
BNP	brain natriuretic peptide
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CI	cardiac index = Herzindex
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
Cpc-PH	Kombiniert präkapilläre und postkapilläre pulmonale Hypertonie
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DECT	Dual-Energy-Computertomographie
D _{LCO}	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid
DPG	diastolischer Druckgradient
dyn*sek*cm ⁻⁵	Dyns*Sekunde*Zentimeter ⁻⁵
EARLIER	<u>Endtidal</u> carbon dioxide for <u>earlier</u> detection of pulmonary hypertension

EKG	Elektrokardiogramm
evtl.	eventuell
ggf.	gegebenenfalls
HMV	Herzminutenvolumen
HPV	Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
ILD	Interstitial Lung Disease = interstitielle Lungenerkrankung
IQR	Interquartil range = Interquartilabstand
IPAH	Idiopathisch pulmonale arterielle Hypertonie
Ipc-PH	Isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie
k.A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
l	Liter
LD-PH	Pulmonary hypertension due to lung disease = Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie
LV	linker Ventrikel
MIGET	Multiple-Inertgas-Eliminationstechnik
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
m/sek	Meter pro Sekunde
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negativ prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
O ₂ -Puls	Sauerstoff-Puls
P _A	alveolärer Partialdruck
P _a	arterieller Partialdruck
P _A CO ₂	alveolärer Kohlenstoffdioxidpartialdruck
P _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
P _{a-et} CO ₂	arteriell zu endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruckdifferenz
P _A O ₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PA	zentrale Pulmonalarterie
PAD	Durchmesser der zentralen Pulmonalarterie
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal arterieller Druck
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
PAWP	pulmonal arterieller Wedge-Druck = pulmonal arterieller Verschlussdruck
P _{c-et} CO ₂	kapillär zu endtidaler Kohlenstoffdioxidpartialdruckgradient
PCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
P _E CO ₂	gemischt expiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck
Perfusions-MRT	Magnetresonanzperfusionsbildgebung
P _{et}	endtidaler/endexpiratorischer Partialdruck
ΔP _{et} CO ₂	P _{et} CO ₂ Differenz von der Ruhelage bis zum Belastungsende
P _{et} CO ₂	partial pressure of exhaled carbon dioxide = endtidaler/endexpiratorischer Kohlenstoffdioxiddruck

peakVO ₂	Spitzen-Sauerstoffaufnahme
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PH	Pulmonale Hypertonie
PIGF	placental growth Factor
PPV	positiv prädiktiver Wert
PRV	pulmonary regurgitation velocity = pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit
PV	Pulmonale Vaskulopathie
PVH	Pulmonal-venöse Hypertonie = Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
PVR	Pulmonary vascular resistance = pulmonaler Gefäßwiderstand
RAP	right atrial pressure = rechter Atriumdruck
RHK	Rechtsherzkatheter
ROC-Analyse	Receiver-Operating-Characteristic-Analyse
RV	rechter Ventrikel
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
s.	siehe
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
sFlt1	soluble fms-like tyrosine kinase 1/soluble VEGF receptor 1
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
Ssc	systemic sclerosis = systemische Sklerose
Tab.	Tabelle
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion = Systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus
TLC	totale Lungenkapazität

TPG	Transpulmonale Gradient
TRV	Tricuspid regurgitation velocity = Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit
TTE	transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
V_A	Alveolarventilation
V_{CO_2}	Kohlendioxidabgabe
V_D	Totraumvolumen
VE	Atemminutenvolumen, Ausatemvolumen
VEGF	vascular endothelial growth factor
VE/ V_{CO_2} -Slope	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
VMI	ventricular mass index = ventrikulärer Gewichtsindex
V/Q	Ventilation-Perfusion
V/Q-Szintigraphie	Ventilations/Perfusionsszintigraphie
V/Q-Verhältnis	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
V_T	Tidalvolumen, Atemzugvolumen
WE	Wood-Einheiten
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZVD	zentraler Venendruck

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Vaskulopathie bei unklarer Dyspnoe; modifiziert nach [69].....	13
Abbildung 2: Schema volumetrische Kapnographie; modifiziert nach [88].....	21
Abbildung 3: Studienkollektiv Aufteilung nach Geschlecht und PH-Entität.....	27
Abbildung 4: Studienkollektiv Aufteilung nach Alter und PH-Entität.....	27
Abbildung 5: Studienkollektiv Aufteilung nach BMI und PH-Entität.....	28
Abbildung 6: Boxplot-Verteilung des PaCO ₂ Ruhe.....	29
Abbildung 7: Box-Whisker-Plot Diagramm der PaCO ₂ Ruhe-Quartile.....	29
Abbildung 8: Studienkollektiv Aufteilung nach PaCO ₂ Ruhe-Quartilen und PH-Entität	30
Abbildung 9: Boxplot-Verteilung des mPAP.....	31
Abbildung 10: Box-Whisker-Plot Diagramm des mPAP.....	31
Abbildung 11: Boxplot-Verteilung des PAWP.....	32
Abbildung 12: Box-Whisker-Plot Diagramm des PAWP.....	32
Abbildung 13: Box-Whisker-Plot Diagramm des ZVD.....	33
Abbildung 14: Box-Whisker-Plot Diagramm des HMV.....	34
Abbildung 15: Boxplot-Verteilung des PVR.....	34
Abbildung 16: Box-Whisker-Plot Diagramm des PVR.....	35
Abbildung 17: Box-Whisker-Plot Diagramm des CI.....	35
Abbildung 18: Box-Whisker-Plot Diagramm des TPG.....	36
Abbildung 19: Box-Whisker-Plot Diagramm des VT Ruhe.....	37
Abbildung 20: Box-Whisker-Plot Diagramm des VT max.....	38
Abbildung 21: Box-Whisker-Plot Diagramm des PaCO ₂ Ruhe.....	39
Abbildung 22: Box-Whisker-Plot Diagramm des PaCO ₂ max.....	39
Abbildung 23: Boxplot des PetCO ₂ Ruhe.....	40
Abbildung 24: Box-Whisker-Plot Diagramm des PetCO ₂ Ruhe.....	40
Abbildung 25: Box-Whisker-Plot Diagramm des PetCO ₂ max.....	41
Abbildung 26: ROC-Kurve.....	42
Abbildung 27: Sensitivität und Spezifität in Bezug zum PetCO ₂	42
Abbildung 28: Regressionsanalyse PetCO ₂ und HMV.....	51

Abbildung 29: Regressionsanalyse PetCO ₂ und TPG.....	51
Abbildung 30: Regressionsanalyse PetCO ₂ und mPAP.....	52
Abbildung 31: Regressionsanalyse PetCO ₂ und PVR.....	53

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Einteilung der PH [3].....	2
Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der PH nach WHO [18].....	4
Tabelle 3: Echokardiographisch geschätzte Wahrscheinlichkeit für eine PH [35].....	7
Tabelle 4: Relevante PH-Kenngrößen einer Spiroergometrie [18].....	12
Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit einer PAH, gemessen an anaerober Schwelle [68].....	14
Tabelle 6: Vergleich invasiver und nichtinvasiver diagnostischer Untersuchungsmethoden.....	16
Tabelle 7: Studienkollektiv.....	26
Tabelle 8: Patientencharakteristik – pulmonale Hämodynamik.....	30
Tabelle 9: Parameter Ventilation.....	36
Tabelle 10: ROC-Analyse Sensitivität und Spezifität.....	43
Tabelle 11: Suchtest 30 mmHg PH und Ausschluss PH.....	44
Tabelle 12: Bestätigungstest 28 mmHg PH und Ausschluss PH.....	45
Tabelle 13: Bestätigungstest 27 mmHg PH und Ausschluss PH.....	45
Tabelle 14: Suchtest 30 mmHg PH-Entitäten und Ausschluss PH.....	46
Tabelle 15: Bestätigungstest 28 mmHg PH-Entitäten und Ausschluss PH.....	47
Tabelle 16: Bestätigungstest 27 mmHg PH-Entitäten und Ausschluss PH.....	48
Tabelle 17: Suchtest 30 mmHg PAH + CTEPH und Ausschluss PH.....	49
Tabelle 18: Bestätigungstest 28 mmHg PAH + CTEPH und Ausschluss PH.....	49
Tabelle 19: Bestätigungstest 27 mmHg PAH + CTEPH und Ausschluss PH.....	50
Tabelle 20: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Geschlecht.....	54
Tabelle 21: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Geschlecht und PH-Entität.....	55
Tabelle 22: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Altersquartilen.....	55
Tabelle 23: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach Altersquartilen und PAH + CTEPH....	56
Tabelle 24: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach BMI-Quartilen.....	57
Tabelle 25: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach BMI und PH-Entitäten.....	58
Tabelle 26: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach BMI Quartilen und PAH + CTEPH....	58
Tabelle 27: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach PaCO ₂ Ruhe-Quartilen.....	59
Tabelle 28: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach PaCO ₂ und PH-Entitäten.....	60
Tabelle 29: Suchtest 30 mmHg Aufteilung nach PaCO ₂ und PAH + CTEPH.....	60

10 Literaturverzeichnis

- 1: Opitz C.F., R. Blindt, F. Blumberg, M.M. Borst, L. Bruch, H. Leuchte, C. Nagel, K.Peters, S. Rosenkranz, D. Schranz, D. Skowasch, M. Lichtblau, H. Tiede, J. Weil, R.Ewert, Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik - Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010, 2010; Dtsch Med Wochenschr 2010; 135
- 2: Hoepfer M.M., H.J. Bogaard, MD, R. Condliffe, MD, R. Frantz, MD, D.Khana, MD, M. Kurzyna, MD, D. Langleben, MD, A. Manes, MD, T. Satoh, MD, F. Torres, MD, M.R. Wilkins, MD, D.B. Badesch, MD, Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension, 2013; JACC Vol. 62, No. 25, Suppl D
- 3: Galiè N., M. Humbert, J-L. Vachiery, S. Gibbs, I. Lang, A. Torbicki, G. Simonneau, A. Peacock, A. Vonk Noordegraaf, M. Beghetti, A. Ghofrani, M.A.G. Sanchez, G. Hansmann, W. Klepetko, P. Lancellotti, M. Matucci, T. McDonagh, L.A. Pierard, P.T. Trindade, M. Zompatori, M. Hoepfer, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015; Eur Respir J 2015; 46, DOI: 10.1183/13993003.01032-2015
- 4: Kovacs G., D. Dumitrescu, A. Barner, S. Greiners, E. Grüning, A. Hager, T. Köhler, R. Kozlik-Feldmann, I. Kruck, A. Lammers, D. Mereless, A. Meyer, F.J. Meyer, S. Pabst, H.J. Seyfarth, C. Sinning, S. Sorichten, G. Stähler, H. Wilkens, M. Held, Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik, 2016; Dtsch Med Wochenschr 2016; 141
- 5: Jonigk D., M.M. Hoepfer, H. Kreipe, F. Länger, Histopathologische Aspekte der pulmonalen Hypertonie, 2012; Pathologie 2012 33, DOI: 10.1007/s00292-011-1560-x
- 6: Tuder R.M., MD, S.L. Archer, MD, P. Dorfmueller, MD, PHD, S.C. Erzurum, MD, C. Guignabert, PHD, E. Michelakis, MD, M. Rabinovitch, MD, R. Schermuly, PHD, K.R. Stenmark, MD, N.W. Morrell, MD, Relevant Issues in the Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension, 2013; JACC Vol. 62 No. 25, Suppl D
- 7: Olschewski A., E.M. Berghausen, C.A. Eichstadt, B.K. Fleischmann, E. Grüning, G. Grüning, G. Hansmann, L. Harbaum, J.K. Hennigs, D. Jonigk, W.M. Kübler, G. Kwapiszewska, S.S. Pullamsetti, E. Stacher, N. Weissmann, D. Wenzel, R.T. Schermuly, Pathobiologie, Pathologie und Genetik der pulmonalen Hypertonie, 2016; Dtsch Med Wochenschr 2016; 141
- 8: Rosenkranz S., S. Baldus, E. Grüning, H. Klose, C. Opitz, M.M. Hoepfer, Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, 2016; Kardiologie 2016 10, DOI: 10.1007/s12181-016-0068-2
- 9: Vonk-Noordegraaf A., MD, F. Haddad, MD, K.M. Chin, MD, P.R. Forfia, S.M. Kawut, MD, J. Lumens, PHD, R. Naeije, MD, J. Newman, MD, R.J. Oudiz, MD, S. Provencher, MD, A. Torbicki, MD, N.F. Voelkel, MD, P.M. Hassoun, MD, Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension Physiology and Pathobiology, 2013; JACC Vol. 62, No. 25, Suppl D
- 10: Olsson K.M., M. Halank, B. Egenlauf, D. Fisteras, H. Gall, C. Kaehler, K.

Kortmann, T. Kramm, M. Lichtblau, A. Marra, C. Nagel, A. Sablotzki. H.J. Seyfarth, D. Schranz, S. Ulrich, M.M. Hoeper, T.J. Lange,, Dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz, Intensiv- und Perioperativ-Management bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, 2016; Dtsch Med Wochenschr 2016; 141

11: Kim N.H., MD, M. Delcroix, MD, D.P. Jenkins, MB BS, R. Channick, MD, P. Dartevelle, MD, P. Jansa, MD, I. Lang, MD, M.M. Madani, MD, H. Ogino, MD, PHD, V. Pengo, MD, E. Mayer, MD, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, 2013; JACC Vol. 62, No. 25

12: Wilkens H., S. Konstantinides, I. Lang, A.C. Bunck, M. Gerges, F. Gerhardt, A. Grgic, C. Grohé, S. Guth, M. Held, J. Hinrichs, M.M. Hoeper, W. Klepetko, T. Kramm, U. Krüger, M. Lankeit, B.C. Meyer, K.M. Olsson, H.J. Schäfer, M. Schmidt, H.J. Seyfarth, S. Ulrich, C.B. Wiedenroth, E. Mayer, Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, 2016; Dtsch Med Wochenschr 2016; 141

13: Rosenblum W.D., MD, Pulmonary Arterial Hypertension Pathobiology, Diagnosis, Treatment and Emerging Therapies, 2010; Cardiology in Review Volume 18, Number 2

14: Rosenkranz S., I.R. Preston, Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension, 2015; Eur Respir Rev 2015; 24, (20), DOI: 10.1183/16000617.0062-2015

15: Böhm M., I. Kindermann, M. Kindermann, Invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie und der Folgen für das rechte Herz, 2006; Dtsch Med Wochenschr 2006; 131

16: Grünig E., A. Barner, M. Bell, M. Claussen, M. Dandel, D. Dumitrescu, M. Gorenflo, S. Holt, G. Kovacs, S. Ley, J.F. Meyer, S. Pabst, G. Riemekasten, J. Saur, M. Schwaiblmair, C. Seck, L. Sinn, S. Sorichter, J. Winkler, H.H. Leuchte, Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie - ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010, 2010; Dtsch Med Wochenschr 2010; 135

17: Staehler, S. Rosenkranz, M. Halank, M. Held, C. Grohé, T.J. Lange, J. Behr, H. Klose, H. Wilkens, A. Filusch, M. Germann, R. Ewert, H.J. Seyfarth, K.M. Olsson, C.F. Opitz, S.P. Gaine, C.D. Vizza, A. Vonk-Noordegraaf, H. Kaemmerer, J.S.R. Gibbs, D. Pittow, Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry, 2013; International Journal of Cardiology 168 (2013), DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026

18: Meyer F.J., S. Ley, M.M. Borst, Diagnostik der pulmonalen Hypertonie, 2004; Pneumologie 2 2004

19: Opitz C., S. Rosenkranz, H.A. Ghofrani, E. Grünig, H. Klose, H. Olschewski, M. Hoeper, ESC-Leitlinie 2015: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, 2016; Dtsch Med Wochenschr 2016; 141

20: Gomberg-Maitland M., MD, Msc, T.M. Bull, MD, R. Saggat, MD, R.J. Barst, MD, A. Elgazayerly, MD, PHD, T.R. Fleming, PHD, F. Grimminger, MD, PHD, M. Rainisio, PHD, D.J. Stewart, PHD, N. Stockbridge, MD, PHD, C. Ventura, MD, PHD, A.H. Ghofrani, MD, L.J. Rubin, MD, New Trial Designs and Potential Therapies for Pulmonary Artery Hypertension, 2013; JACC Vol. 62, No. 25, Suppl D

21: Ghofrani H.A., O. Distler, F. Gerhardt, M. Gorenflo, E. Grünig, W.E. Haefeli, M. Held, M.M. Hoeper, C.M. Kähler, H. Kaemmerer, H. Klose, V. Köllner, B. Kopp, S. Mebus, A. Meyer, O. Miera, D. Pittrow, G. Riemekasten, S. Rosenkranz, D. Schranz, R. Voswinckel, H. Olschewski, Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) - Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010, 2010; Dtsch Med Wochenschr 2010; 135

22: Hoeper M.M., C. Apitz, E. Grünig, M. Halank, R. Ewert, H. Kaemmerer, H.J. Kabitz, C. Kähler, H. Klose, H. Leuchte, S. Ulrich, K.M. Olsson, O. Distler, S. Rosenkranz, H.A. Ghofrani, Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie, 2016; Dtsch Med Wochenschr 2016; 141

23: Leuchte H.H., H. ten Freyhaus, H. Gall, M. Halank, M.M. Hoeper, H. Kaemmerer, C. Kähler, G. Riemekasten, S. Ulrich, M. Schwaiblmair, R. Ewert, Risikostratifizierung und Verlaufskontrollen bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie, 2016; Dtsch Med Wochenschr 2016; 141

24: Richter M.J., H. Gall, K. Tello, N. Sommer, W. Seeger, F. Grimminger, H.A. Ghofrani, Medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie - Was ist neu?, 2015; Internist 2015; 56

25: Milan A., MD, C. Magnino, MD, F. Veglio, MD, Echocardiographic Indexes for the Non-Invasive Evaluation of Pulmonary Hemodynamics, 2010; Journal of the American Society of Echocardiography Volume 23 Number 3

26: Bossone E., F. Ferrara, E. Grünig, Echocardiography in pulmonary hypertension, 2015; Curr Opin Cardiol Volume 30 Number 6, DOI: 10.1097/HCO.0000000000000217

27: Ferrara F., L.G. Rudski, O. Vriz, L. Gargani, J. Afilalo, A. D'Andrea, M. D'Alto, A.M. Marra, E. Aciri, A.A. Stanziola, S. Ghio, A. Cittadini, R. Naeije, E. Bossone, Physiologic correlates of tricuspid annular plane systolic excursion in 1168 healthy subjects, 2016; International Journal of Cardiology 223 (2016), DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.275

28: Sato T., I. Tsujino, N. Oyama-Manabe, H. Ohira, Y.M. Ito, H. Sugimori, A. Yamada, C. Takashina, T. Watanabe, M. Nishimura, Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension, 2013; Int J Cardiovasc Imaging (2013) 29, DOI: 10.1007/s10554-013-0286-7

29: Mazurek J.A., A. Vaidya, S.C. Mathai, J.D. Roberts, P.R. Forfia, Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension, 2017; Pulmonary Circulation 2017; 7(2), DOI: 10.1177/2045893217694175

30: Held M., M. Linke, B. Jany, Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie, 2014; Dtsch Med Wochenschr 2014; 139

31: Parasuraman S., S. Walker, B.L. Loudon, N.D. Gollop, A.M. Wilson, C. Lowery, M.P. Frenneaux, Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography — A comprehensive review, 2016; IJC Heart & Vasculature 12 (2016), DOI: 10.1016/j.ijcha.2016.05.011

32: Janda S., N. Shahidi, K. Gin, J. Swiston, Diagnostic accuracy of echocardiography

for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis, 2011; Heart 2011; 97, DOI: 10.1136/hrt.2010.212084

33: Taleb M., MD, S. Khuder, PHD, J. Tinkel, MD, S.J. Khouri, MD, The Diagnostic Accuracy of Doppler Echocardiography in Assessment of Pulmonary Artery Systolic Pressure: A Meta-Analysis, 2012; Echocardiography, DOI: 10.1111/echo.12061

34: Forfia P.R., MD, J.L. Vachiéry, MD, Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension, 2012; Am J Cardiol 2012;110, DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.012

35: Wilkens H., Diagnostik der pulmonalen Hypertonie - Was kann der Pneumologe beitragen?, 2010; Pneumologie 2010 · 7, DOI: 10.1007/s10405-009-0378-1

36: Er F., S. Ederer, A.M. Nia, E. Caglayan, K.M. Dahlem, N. Semmo, N. Gassanov, Accuracy of Doppler-Echocardiographic Mean Pulmonary Artery Pressure for Diagnosis of Pulmonary Hypertension, 2010; PLOS ONE 5(12), DOI: 10.1371/journal.pone.0015670

37: Ascha M., R.D. Renapurkar, A.R. Tonelli, A review of imaging modalities in pulmonary hypertension, 2017; Annals of Thoracic Medicine – Volume 12, Issue 2

38: Bossone E., MD, PHD, S. Dellegrottaglie, MD, PHD, S. Patel, MBBS, MRCP, E. Grunig, MD, A. D'Andrea, MD, PHD, F. Ferrara, MD, PHD, P. Gargiulo, MD, M. D'Alto, MD, A. Soricelli, MD, A. Cittadini, MD, PHD, J. Sanz, MD, P. Perrone-Filardi, MD, PHD, M. Rubenfire, MD, Multimodality Imaging in Pulmonary Hypertension, 2015; Canadian Journal of Cardiology 31 (2015)

39: Terpenning S., M. Deng, S.N. Hong-Zohlman, C.T. Lin, S.J. Kligerman, J. Jeudy, L.H. Ketai, CT measurement of central pulmonary arteries to diagnose pulmonary hypertension (PHTN): more reliable than valid?, 2016; Clinical Imaging 40 (2016), DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.02.024

40: Corson N., PHD, S.G. Armato, PHD, Z.E. Labby, PHD, C. Straus, MD, A. Starkey, M. Gomberg-Maitland, MD, CT-Based Pulmonary Artery Measurements for the Assessment of Pulmonary Hypertension, 2014; Acad Radiol 2014; 21, DOI: 10.1016/j.acra.2013.12.015

41: Shen Y., MD, C. Wan, MD, P. Tian, MM, Y. Wu, MD, X. Li, MD, T. Yang, MD, J. An, MD, T. Wang, PHD, L. Chen, MD, F. Wen, MD, PHD, CT-Base Pulmonary Artery Measurement in the Detection of Pulmonary Hypertension - A Meta-Analysis and Systematic Review, 2014; Medicine Volume 93, Number 27, DOI: 10.1097/MD.0000000000000256

42: Lee H., S.Y. Kim, S.J. Lee, J.K. Kim, R.P. Reddy, U.J. Schoepf, Potential of right to left ventricular volume ratio measured on chest CT for the prediction of pulmonary hypertension: correlation with pulmonary arterial systolic pressure estimated by echocardiography, ; Eur Radiol (2012) 22, DOI: 10.1007/s00330-012-2454-x

43: Spruijt O.A., H.J. Bogaard, M.W. Heijmans, R.J. Lely, M.C. van de Veerdonk, F.S. de Man, N. Westerhof, A. Vonk-Noordegraaf, Predicting pulmonary hypertension with standard computed tomography pulmonary angiography, 2015; Int J Cardiovasc Imaging (2015) 31, DOI: 10.1007/s10554-015-0618-x

- 44: Johns C.S., A.J. Swift, P.J.C. Hughes, Y. Ohno, M. Schiebler, J.M. Wild (Prof), Pulmonary MR angiography and perfusion imaging – A review of methods and applications, 2017; *European Journal of Radiology* 86 (2017), DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.10.003
- 45: Swift A.J., S. Rajaram, R. Condliffe, D. Capener, J. Hurdman, C.A. Elliot, J.M. Wild, D.G. Kiely, Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry, 2012; *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012, 14: 40
- 46: Wang N., MD, X. Hu, MPH, C. Liu, MD, B. Ali, MD, X. Guo, MD, M. Liu, MD, PHD, X. Peng, MD, PHD, Y. Yang, MD, A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Pulmonary Hypertension, 2014; *Canadian Journal of Cardiology* 30, DOI: 10.1016/j.cjca.2013.11.028
- 47: Tunariu N., S.J.R. Gibbs, Z. Win, W. Gin-Sing, A. Graham, P. Gishen, A. AL-Nahas, Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension, 2007; *The Journal of Nuclear Medicine* Vol. 48 No. 5 (33), DOI: 10.2967/jnumed.106.039438
- 48: Ohira H., MD, PHD, R.S. Beanlands, MD, R.A. Davies, MD, L. Mielniczuk, MD, FRCPC, The role of nuclear imaging in pulmonary hypertension, 2015; *J NuclCardiol* 2015;22, DOI: 10.1007/s12350-014-9960-y
- 49: Blyth K.G., B.A. Groenning, P.B. Mark, T.N. Martin, J.E. Foster, T. Steedman, J.J. Morton, H.J. Dargie, A.J. Peacock, NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension, 2007; *Eur Respir J* 2007; Vol. 29, No.4, DOI: 10.1183/09031936.00095606
- 50: Pruszczyk P., MD, PHD, FESC, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as an Indicator of Right Ventricular Dysfunction, 2005; *Journal of Cardiac Failure* Vol. 11 No.5 Suppl. 2005
- 51: Tiede S.L., H. Gall, O. Dörr, C. Troidl, C. Liebetrau, S. Voss, R. Voswinckel, R.T. Schermuly, W. Seeger, F. Grimminger, A.M. Zeiher, S. Dimmeler, H. Möllmann, C.W. Hamm, H.A. Ghofrani, H.M. Nef, New potential diagnostic biomarkers for pulmonary hypertension, 2015; *ERJ Express*, DOI: 10.1183/13993003.00187-2015
- 52: Gan C.T., G.P. McCann, J.T. Marcus, S.A. van Wolferen, J.W. Twisk, A. Boonstra, P.E. Postmus, A. Vonk-Noordegraaf, NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension, 2006; *Eur Respir J* 2006; Vol. 28, No. 6, DOI: 10.1183/09031936.00016006
- 53: Nagaya N., MD, T. Nishikimi, MD, M. Uematsu, MD, T. Satoh, MD, S. Kyotani, MD, F. Sakamaki, MD, M. Kakishita, MD, K. Fukushima, MD, Y. Okano, MD, N. Nakanishi, MD, K. Miyatake, MD, K. Kangawa, PHD, Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension, 2000; *Circulation*. 2000;102
- 54: Voelkel N.F., J. Gomez-Arroyo, The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in

Pulmonary Arterial Hypertension - The Angiogenesis Paradox, 2014; Am J Respir Cell Mol Biol Vol. 51, Iss. 4

55: McMahan Z., F. Schoenhoff, J.E. Van Eyk, F.M. Wigley, L.K. Hummers, Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case-control study, 2015; Arthritis Research & Therapy (2015) 17: 201, DOI: 10.1186/s13075-015-0712-4

56: Ma C., Y. Wang, T. Sheng, C. Zhang, J. Ma, L. Zhang, F. Liu, D. Zhu, Placenta growth factor mediates angiogenesis in hypoxic pulmonary hypertension, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2013; DOI: 10.1016/j.plefa.2013.08.005i

57: Funk G.C., O.C. Burghuber, Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen, 2011; Pneumologie 2011, 8, DOI: 10.1007/s10405-010-0474-2

58: Sun X.G., MD, J.E. Hansen, MD, R.J. Oudiz, MD, FACC, K. Wassermann, PHD, MD, Pulmonary Function in Primary Pulmonary Hypertension, 2013; JACC Vol. 41, No. 6

59: Jing Z.C., X.Q. Xu, D.B. Badesch, X. Jiang, Y. Wu, J.M. Liu, Y. Wang, L. Pan, H.P. Li, J.L. Pu, Z.L. Zhang, Y.J. Yang, Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension, 2009; Respiratory Medicine (2009) 103

60: Saglam M., PT, PHD, N. Vardar-Yagli, PT, PHD, E. Calik-Kutukcu, PT, PHD, H. Arikan, PT, PHD, S. Savci, PT, PHD, D. Inal-Ince, PT, PHD, A. Akdogan, MD, L. Tokgozoglu, MD, Functional exercise capacity, physical activity, and respiratory and peripheral muscle strength in pulmonary hypertension according to disease severity, 2015; J. Phys. Ther. Sci. Vol. 27, No. 5

61: Sorichter S., T. Scholz, Lungenfunktionsdiagnostik – Spirometrie, Provokation, CO Diffusion und funktionelle Residualkapazität, 2015; Pneumologie 2015 12, DOI: 10.007/1405-014-0835-3

62: Hoepfer M.M., M.W. Pletz, H. Golpon, T. Welte, Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, 2007; Eur Respir J 2007; 29, DOI: 10.1183/09031936.00134506

63: Zhai Z., PHD, K. Murphy, PHD, H. Tighe, BSC, C. Wang, PHD, FCCP, M.R. Wilkins, PHD, J.S.R. Gibbs, MD, L.D. Howard, DPHIL, Differences in Ventilatory Inefficiency Between Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, 2011; CHEST 2011; 140(5)

64: Charalampopoulos A., J.S.R. Gibbs, R.J. Davies, W. Gin-Sing, K. Murphy, K.K. Sheares, J. Pepke-Zaba, D.P. Jenkins, L.S. Howard, Exercise physiological responses to drug treatments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 2016; J Appl Physiol 121, DOI: 10.1152/jappphysiol.00087.2016

65: Zhao Q.H., L. Wang, B. Pudasaini, R. Jiang, P. Yuan, S.G. Gong, J. Guo, Q. Xiao, H. Liu, C. Wu, Z.C. Jing, J.M. Liu, Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension, 2016; Clin Cardiol 2017; 40 (2)

- 66: Wensel R., D.P. Francis, F.J. Meyer, C.F. Opitz, L. Bruch, M. Halank, J. Winkler, H.J. Seyfarth, S. Gläser, F. Blumberg, A. Obst, M. Dandel, R. Hetzer, R. Ewert, Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension, 2012; *Int J Cardiol* (2012), DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135
- 67: Paolillo S., S. Farina, M. Bussotti, A. Iorio, P.P. Filardi, M.F. Piepoli, P. Agostoni, Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension, ; *European Journal of Preventive Cardiology* 19 (5), DOI: 10.1177/1741826711426635
- 68: Arena R., M. Guazzi, J. Myers, D. Grinnen, D.E. Forman, C.J. Lavie, Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension, 2011; *Expert Rev. Resp. Med.* 5 (2)
- 69: Yasunobu Y., MD, R.J. Oudiz, MD, X.G. Sun, MD, J.E. Hansen, MD, FCCP, K. Wassermann, MD, PHD, FCCP, End-tidal PCO₂ Abnormality and Exercise Limitation in Patients With Primary Pulmonary Hypertension, 2005; *CHEST* 2005; 127
- 70: Ramos R.P., E.V.M. Ferreira, F.M. Valois, A. Cepeda, C.M.S. Messina, R.K. Oliveira, A.T.V. Auraújo, C.A. Teles, J.A. Neder, L.E. Nery, J.S. Ota-Arakaki, Clinical usefulness of end-tidal CO₂ profiles during incremental exercise in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 2016; *Respiratory Medicine* 120 (2016)
- 71: Guazzi M., MD, PHD, FACC, L.P. Cahalin, PHD, PT, R. Arena, PHD, PT, FAHA, Cardiopulmonary Exercise Testing as a Diagnostic Tool for the Detection of Left-sided Pulmonary Hypertension in Heart Failure, 2013; *Journal of Cardiac Failure* Vol. 19 No. 7
- 72: Lim H.S., MD, FRCP, M. Theodosiou, MRCP, Exercise Ventilatory Parameters for the Diagnosis of Reactive Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure, 2014; *Journal of Cardiac Failure* Vol. 20 No. 9
- 73: Higashi A., Y. Dohi, S. Yamabe, H. Kinoshita, Y. Sada, T. Kitagawa, T. Hidaka, S. Kurisu, H. Yamamoto, Y. Yasunobu, Y. Kihara, Evaluation of end-tidal CO₂ pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension, 2017; *Heart Vessels*, DOI: 10.1007/s00380-017-0999-y
- 74: Bandorski D., H. Bogossian, A. Ecke, C. Wiedenroth, E. Gruenig, N. Benjamin, M. Arlt, W. Seeger, E. Mayer, A. Ghofrani, R. Hoeltgen, H. Gall, Evaluation of the prognostic value of electrocardiography parameters and heart rhythm in patients with pulmonary hypertension, 2016; *Cardiology Journal* 2016, Vol.23, No.4
- 75: Allison J.D., MD, F.Y. Macedo, MD, I.R. Hamzeh, MD, Y. Birnbaum, MD, Correlation of right atrial enlargement on ECG to right atrial volume by echocardiography in patients with pulmonary hypertension, 2017; *Journal of Electrocardiology*, DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.04.012
- 76: Bossone E., MD, PHD, FCCP, G. Paciocco, MD, FCCP, D. Iarussi, MD, A. Agretto, MD, FCCP, A. Iacono, MD, B.W. Gillespie, PHD, M. Rubenfire, MD, FCCP, The Prognostic Role of the ECG in Primary Pulmonary Hypertension, 2002; *CHEST*

2002;121

- 77: Al-Naamani K., T. Hijal, V. Nguyen, S. Andrew, T. Nguyen, T. Huynh, Predictive values of the electrocardiogram in diagnosing pulmonary hypertension, 2008; *International Journal of Cardiology* 127 (2008)
- 78: Miniati M., S. Monti, E. Airò, R. Pancani, B. Formichi, C. Bauleo, C. Marini, Accuracy of chest radiography in predicting pulmonary hypertension: A case-control study, 2014; *Thrombosis Research* 133 (2014)
- 79: Rajaram S., A.J. Swift, A. Telfer, J. Hurdman, H. Marshall, E. Lorenz, D. Capener, C. Davies, C. Hill, C. Elliot, R. Condliffe, J.M. Wild, D.G Kiely, 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry, 2013; *Thorax* 2013; 68
- 80: Olschewski H., W. Seeger, F. Grimminger, *Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation*, 1999; *Internist* 1999 40
- 81: Davies S., U. Misra, *Respiratory: ventilation*, 2014; *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 15: 11
- 82: Holiday M., U. Misra, *Respiratory: ventilation*, 2009; *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 10: 3
- 83: Dunham-Snary K.J., PHD, D. Wu, MD, PHD, E.A. Sykes, PHD, A. Thakrar, MD, L.R.G. Parlow, J.D. Mewburn, J.L. Parlow, MD, S.L. Archer, MD, *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction – From Molecular Mechanisms to Medicine*, 2017; *Chest* 2017; 151 (1)
- 84: Sommer N., A. Dietrich, R.T. Schermuly, H.A. Ghofrani, T. Gudermann, R. Schulz, W. Seeger, F. Grimminger, N. Weissmann, *Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms*, 2008; *Eur Respir J* 2008; 32, DOI: 10.1183/09031936.00013908
- 85: Molter G., F. Mertzluft, *Die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion*, 1993; *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 28 (1993)
- 86: Doorduyn J., J.L. Nollet, M.P.A.J. Vugts, L.H. Roesthuis, F. Akankan, J.G. van der Hoeven, H.W.H. van Hees, L.M.A. Heunks, *Assessment of dead-space ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study*, 2016; *Critical Care* (2016) 20:121, DOI 10.1186/s13054-016-1311-8
- 87: Sarkar M., N. Niranjana, P.K. Banyal, *Mechanisms of hypoxemia*, 2017; *Lung India* 2017; 34
- 88: Nassar B.S., MD, G.A. Schmidt, MD, FCCP, *Capnography During Critical Illness*, 2016; *CHEST* 2016; 149
- 89: Calzia E., P. Radermacher, *Alveolar ventilation and pulmonary blood flow: the VA/Q concept*, 2003; *Intensive Care Med* (2003), DOI: 10.1007/s00134-003-1835-7
- 90: Tusman G., MD, F.S. Sipmann, MD, PHD, S.H. Bohm, MD, *Rationale of Dead Space Measurement by Volumetric Capnography*, 2012; *Anesth Analg* 2012; 114, DOI: 10.1213/ANE.0b013e318247f6cc

- 91: Murias G., MD, L. Blanch, MD, PHD, U. Lucangelo, MD, The Physiology of Ventilation, 2014; Respiratory Care 2014 Vol 59 No 11
- 92: Verscheure S., P.B. Massion, F. Verschuren, P. Damas, S. Magder, Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications, 2016; Critical Care (2016) 20: 184, DOI: 10.1186/s13054-016-1377-3
- 93: Nowak F.G., P. Halbfuß, E. Hoffmann, Lungenembolie - Klinische Bedeutung, Anforderung an die Diagnostik und Behandlungsoptionen, 2007; Radiologe 2007 47, DOI: 10.1007/s00117-007-1535-3
- 94: Gazmuri R.J., D.J. Patel, R. Stevens, S. Smith, Circulatory collapse, right ventricular dilatation, and alveolar dead space: A triad for the rapid diagnosis of massive pulmonary embolism, 2016; American Journal of Emergency Medicine (2016), DOI: 10.1016/j.ajem.2016.12.039
- 95: Tapson V.F, Advances in the Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism, 2012; F1000 Medicine Reports 2012, 4, DOI: 10.3410/M4-9
- 96: Siobal M.S., RRT FAARC, H. Ong, RRT, J. Valdes, RRT, J. Tang, MD, Calculation of Physiologic Dead Space: Comparison of Ventilator Volumetric Capnography to Measurements by Metabolic Analyzer and Volumetric CO2 Monitor, 2013; Respir Care 2013; 58 (7)
- 97: Robertson H.T., Dead space: the physiology of wasted ventilation, 2015; Eur Respir J 2015; 45, DOI: 10.1183/09031936.00137614
- 98: Murias G., MD, L. Blanch, MD, PHD, U. Lucangelo, MD, The Physiology of Ventilation, 2014; Respiratory Care 2014 Vol 59 No 11
- 99: Dünge B., J. Karmrodt, J.E. Baumgardner, K. Markstaller, Ventilations-Perfusions-Verteilungen in der Lunge - Eine neue Technik zur schnellen Bestimmung, 2007; Anaesthesist 2007 56, DOI: 10.1007/s00101-007-1190-0
- 100: Anderson J.C., M.P. Hlastala, Impact of Airway Gas Exchange on the Multiple Inert Gas Elimination Technique: Theory, 2010; Ann Biomed Eng. 2010; 38 (3)
- 101: Rodriguez-Roisin R., Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine, 1994; Thorax 1994; 49
- 102: Sommer G., G. Baumann, Methoden der MRT zur Ventilations- und Perfusionsbildgebung der Lunge, 2016; Radiologe 2016 56, DOI: 10.1007/s00117-015-0074-6
- 103: Pernas R.O., C. Trinidad, G. Tardáguila, C. Delgado, A. Fernandez, A. Grande, A. Bustos, Pulmonary Perfusion iodine map with dual energy CT: can it predict gravity and extension of acute pulmonary embolism? Initial experience, 2013; ECF 2013, DOI: 10.1594/ecr2013/C-1941
- 104: Thieme S.F., C.R. Becker, M. Hacker, K. Nikolaou, M.F. Reiser, T.R.C. Johnson, Dual energy CT for the assessment of lung perfusion — Correlation to scintigraphy, 2008; European Journal of Radiology 68 (2008)
- 105: Thieme S.F., V. Graute, K. Nikolaou, D. Maxien, M.F. Reiser, M. Hacker, T.R.C.

- Johnson, Dual Energy CT lung perfusion imaging — Correlation with SPECT/CT, 2012; *European Journal of Radiology* 81 (2012)
- 106: Farina S., M. Correale, N. Bruno, S. Paolillo, E. Salvioni, R. Badagliacca, P. Agostoni, The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension, 2018; *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170134, DOI: 10.1183/16000617.0134-2017
- 107: Rumpf T.H., M. Križmarić, Š. Grmec, Capnometry in suspected pulmonary embolism with positive D-dimer in the field, 2009; *Critical Care Vol* 13 No 6
- 108: Hemnes A.R., A.L. Newman, B. Rosenbaum, T.W. Barrett, C. Zhou, T.W. Rice, J.H. Newman, Bedside end-tidal CO₂ tension as a screening tool to exclude pulmonary embolism, 2010; *Eur Respir J* 201; 35, DOI: 10.1183/09031936.00084709
- 109: Balogh A.L., F. Petak, G.H. Fodor, J. Tolnai, Z. Csorba, B. Babik, Capnogram slope and ventilation dead space parameters: comparison of mainstream and sidestream techniques, 2016; *British Journal of Anaesthesia*, 117 (1), DOI: 10.1093/bja/aew127
- 110: Kline J.A., MD, A.K. Kubin, BS, M.M. Patel, MD, E.J. Easton, MD, R.A. Seupal, MD, Alveolar Dead Space as a Predictor of Severity of Pulmonary Embolism, 2000; *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE* Volume 7, Number 6
- 111: Hemnes A.R., MD, M.E. Pugh, MD, A.L. Newman, BA, I.M. Robbins, MD, J. Tolle, MD, E.D. Austin, MD, MSCI, J.H. Newman, MD, End Tidal CO₂ Tension - Pulmonary Arterial Hypertension vs Pulmonary Venous Hypertension and Response to Treatment, 2011; *CHEST* 2011; 140 (5)
- 112: Scheidl S.J., C. Englisch, G. Kovacs, F. Reichenberger, R. Schulz, A. Breithecker, H.A. Ghofrani, W. Seeger, H. Olschewski, Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients, 2012; *Eur Respir J* 2012; 39, DOI: 10.1183/09031936.00109710
- 113: Held M., M. Grün, R. Holl, G. Hübner, R. Kaiser, S. Karl, M. Kolb, H.J. Schäfers, H. Wilkens, B. Jany, Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography, 2014; *Respiration* 2014;87, DOI: 10.1159/000358565
- 114: Altman D.G., *Practical statistics for medical research*, 1991; Chapman & Hall
- 115: Riaz I., B. Jacob, Pulmonary embolism in Bradford, UK: role of end-tidal CO₂ as a screening tool, 2014; *Clinical Medicine* 2014 Vol 14, No 2
- 116: Schwaiblmair M., MD, PHD, C. Faul, MD, W. von Scheidt, MD, PHD, T.M. Berghaus, MD, Detection of Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension by Cardiopulmonary Exercise Testing, 2012; *Clin. Cardiol.* 35, 9, DOI: 10.1002/clc.22009
- 117: Bernstein E.J., J.K. Gordon, R.F. Spiera, W.T. Huang, E.M. Horn, L.A. Mandl, Comparison of change in end tidal carbon dioxide after three minutes of step exercise between systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension, 2017; *Rheumatology* 2017;56, DOI: 10.1093/rheumatology/kew365
- 118: Dumitrescu D., R.J. Oudiz, G. Karpouzas, A. Hovanesyan, A. Jayasinghe, J.E.

- Hansen, S. Rosenkranz, K. Wassermann, Developing Pulmonary Vasculopathy in Systemic Sclerosis, Detected with Non-Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing, 2010; PLoS ONE 5(12), DOI: 10.1371/journal.pone.0014293
- 119: Armstrong H.F., W. Thirapatarapong, N.E. Dussault, M.N. Bartels, Distinguishing Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease by Ventilation and Perfusion Defects Measured by Cardiopulmonary Exercise Testing, 2013; Respiration 2013;86, DOI: 10.1159/000350445
- 120: Hansen J.E., MD, FCCP, G. Ulubay, MD, B.F. Chow, MS, X.G. Sun, MD, K. Wasserman, PHD, MD, FCCP, Mixed-Expired and End-Tidal CO₂ Distinguish Between Ventilation and Perfusion Defects During Exercise Testing in Patients With Lung and Heart Diseases, 2007; CHEST 2007; 132
- 121: Woods P.R., PHD, R.P. Frantz, MD, B.J. Taylor, PHD, T.P. Olson, PHD, B.D. Johnson, PHD, The usefulness of submaximal exercise gas exchange to define pulmonary arterial hypertension, 2011; The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 30, No 10, DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.021
- 122: Welch C.E., MD, E.L. Brittain, MD, MSCI, A.L. Newman, MD, I.M. Robbins, MD, M.E. Pugh, MD, MSCI, J.H. Newman, MD, A.R. Hemnes, MD, End Tidal Carbon Dioxide as a Prognostic Feature in Pulmonary Arterial Hypertension, 2017; AnnalsATS, DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-951OC
- 123: Robbins I.M., MD, J.H. Newman, MD, R.F. Johnson, MD, A.R. Hemnes, MD, R.D. Fremont, MD, R.N. Piana, MD, D.X. Zhao, MD, D.W. Byrne, MS, Association of the Metabolic Syndrome With Pulmonary Venous Hypertension, 2009; CHEST 2009; 136
- 124: Agus M., J.L. Alexander, P.A. Mantell, Continuous non-invasive end-tidal CO₂ monitoring in pediatric in patients with diabetic ketoacidosis, 2006; Pediatric Diabetes 2006: 7
- 125: Soleimanpour H., MD, A. Taghizadieh, MD, M. Niafar, MD, F. Rahmani, MD, S.E.J. Golzari, MD, R.M. Esfanjani, MSc, Predictive Value of Capnography for Suspected Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department, 2013; West J Emerg Med. 2013;14(6)
- 126: Matsumoto A., MD, H. Itoh, MD, FACC, Y. Eto, MD, T. Kobayashi, MD, M. Kato, MD, M. Omata, MD, H. Watanabe, MD, K. Kato, MD, FACC, S. Momomura, MD, End-tidal CO₂ Pressure Decreases During Exercise in Cardiac Patients - Association With Severity of Heart Failure and Cardiac Output Reserve, 2000; JACC Vol. 36, No. 1, 2000

11 Ethikvotum

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

Dr. Dr. H. Gall
Med. Klinik II
Klinikstr. 33
35392 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470 / 47660
Fax: (0641)99-42479
E-Mail: ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, den 30. November 2017
Dr. Kr./

Votum der Ethik-Kommission AZ 156/17

Sehr geehrter Herr Dr. Gall,

das Projekt: (AZ 156/17: EARLIER-Messung des endtidalen Kohlendioxid-Partialdruckes in der Ausatemluft für die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie.) wurde in der Sitzung der Ethikkommission am 21.09.17 begutachtet (Vortrag Dr. M. Richter).

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-invasive Untersuchung zum Stellenwert des endtidalen Kohlendioxidgehaltes der Ausatemluft als Surrogatparameter bei Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie im Vorfeld invasiver Untersuchungen mittels Rechtsherzkatheterisierung.

Hintergrund:

Pulmonale Hypertonie (PH) umfasst eine Vielzahl von Krankheiten unterschiedlicher Genese, die charakterisiert sind durch einen Anstieg des Druckes in der Pulmonalarterie (PAP). Definiert ist die Erkrankung als ein in Ruhe erhöhter pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP) ≥ 25 mmHg, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK). Der mPAP eines Gesunden liegt bei 14 ± 3 mmHg, bei einer Obergrenze von 20 mmHg. Der RHK ist essenziell für die Diagnosestellung der PH, da sich die Definition der Erkrankung nach den invasiv gemessenen Werten richtet. Nichtinvasive Methoden, wie bspw. die transthorakale Echokardiographie, Thorax-Röntgen, CT und CT-Angiographie, MRT und die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie (V/Q-Szintigraphie) der Lunge erlauben keine exakte Beurteilung des kleinen Kreislaufes, sind fehleranfällig und erlauben daher lediglich eine Abschätzung für das Vorliegen der Erkrankung. Allerdings muss keine der hier aufgeführten Untersuchungen bei einem Patienten mit PH, auch im fortgeschrittenen Stadium, pathologisch sein. Biomarker wie BNP (brain natriuretic peptide) und NTproBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) konnten bei Patienten mit PH in erhöhter Konzentration im Blut nachgewiesen werden. BNP wird bei Stress durch Dehnung, Vorlast oder erhöhten Druck von den Kardiomyozyten freigesetzt und eignet sich somit zum Nachweis der Belastung, speziell der Vorlast, der Last des RV und der Rechtsherzinsuffizienz. Die Biomarker spiegeln in erster Linie die Auswirkungen der PH auf das Herz und nicht das pathologische Remodeling der Lunge wieder. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass Patienten mit weit fortgeschrittener, schwerer PH auch normale Spiegel von BNP aufweisen können. BNP kann somit die Diagnose PH untermauern, nicht-pathologische Werte schließen diese aber auch nicht aus. In der Pathogenese der PAH spielt ebenfalls der Signalweg des VEGF (vascular

1

endothelial growth factor), der die Angiogenese beeinflusst, eine große Rolle. Zu der Familie des VEGF-Signalweges gehören unter anderem PLGF (placental growth factor) und sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1/soluble VEGF receptor 1). Signifikante Erhöhungen von sFlt1 zeigen sich bei der PAH und ihren Subklassen wie auch bei der durch Linksherzerkrankungen ausgelösten PH. PLGF war hingegen bei allen PH-Gruppen deutlich erhöht. Der große Vorteil dieser beiden Biomarker liegt in der Frühdiagnose der PH. Bei beginnender, milder oder leichter PH sind sie schon vermehrt im Plasma nachweisbar.

Zu den Belastungsuntersuchungen zählt die Spiroergometrie (Ergospirometrie/kardiopulmonaler Belastungstest). Diese erlaubt eine Einschätzung und Bewertung des kardiopulmonalen Systems. Hinweise auf eine PH können unter anderem eine erniedrigte Spitzen-Sauerstoffaufnahme (peakVO_2) und ein verminderter Sauerstoff-Puls (O_2 -Puls) sein. Der peakVO_2 ist mit dem Schlagvolumen und dem PAP assoziiert. Eine Minderung der Sauerstoffaufnahme geht mit einem kleineren Schlagvolumen und einem höheren PAP einher. Als Näherung für das Schlagvolumen wird der O_2 -Puls betrachtet. Die mit der Erkrankung einhergehende Rechtsherzinsuffizienz führt zu einem verkleinerten Herzzeitvolumen, bzw. zu einer mangelnden Anpassung dessen an die Belastung. Der fehlende Anstieg des Schlagvolumens und der geringe O_2 -Gehalt des arteriellen Blutes unter Belastung führen daher zu einem verminderten O_2 -Puls. Die mittels Pulsoxymetrie geschätzte Sauerstoffsättigung ist bei einem Abfall von mehr als 5% unter Belastung Zeichen einer nicht normalen, durch Belastung bewirkten Hypoxämie. Weitere Hinweise für eine PH können unter anderem ein erhöhter Atemminutenvolumen/ CO_2 -Abgabe-Slope (VE/VCO_2 -Slope, Atemäquivalent für CO_2) und ein verminderter endtidaler Kohlendioxidpartialdruck ($\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$) an der anaeroben Schwelle sein. Auch die anaerobe Schwelle ist erniedrigt, diese korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Zurückzuführen ist dies unter anderem auf den Lungenumbau, der zu einem gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnis (V/Q -Verhältnis) mit gesteigerter Totraumventilation führt. Als wichtiger Parameter einer gestörten Ventilation gilt somit der $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$, der abhängig ist vom arteriellen Kohlendioxidpartialdruck ($\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2$) und dem V/Q -Verhältnis und somit eine Abschätzung dieser erlaubt. Eine belastungsinduzierte Hypoxämie und ein außerordentlich niedriger $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$ -Wert sind starke Marker für eine PH und ziehen eine genaue Untersuchung für die Diagnose beziehungsweise zum Ausschluss einer PH nach sich. Der VE/VCO_2 -Slope in Verbindung mit dem $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$ erlauben eine Beurteilung des V/Q -Verhältnisses. Yasunobu et al. zeigten einen hyperbolischen Zusammenhang der beiden Parameter, welche die Wahrscheinlichkeit einer PH vorhersagen können. Während einer Spiroergometrie erfasste Werte erlauben auf dieser Grundlage eine Abschätzung des Risikos und spielen auch im Verlauf eine Rolle.

Die Lungenembolie und auch die PH zeichnen sich durch eine Vergrößerung des Totraumvolumens (V_D) aus. Lungenabschnitte werden zwar ventilert, aber aus verschiedenen Ursachen findet kein Gasaustausch mehr statt. Durch die Verlegung eines Lungengefäßes durch einen Embolus wird bei der Lungenembolie das nachfolgende Stromgebiet nicht mehr perfundiert. Bei der PH ist die geänderte Perfusion auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen. Auch das erniedrigte Herzzeitvolumen, aufgrund der eingeschränkten Herzfunktion, führt zu verminderter Perfusion. Durch den fehlenden Austausch bleibt die Zusammensetzung der Luft in diesen Abschnitten bei der Inspiration gleich derjenigen der Expiration. CO_2 wird nicht abgeatmet, der $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$ steigt nicht an und kann durch eine Kapnographie (Verfahren, um den Gehalt an CO_2 in der Ausatemluft zu messen) bestimmt werden.

In Ruhe ist der $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$ bei Erkrankten, verglichen mit Nicht-Erkrankten, aufgrund des vergrößerten V_D erniedrigt. Unter Belastung verhält sich der PCO_2 umgekehrt zu dem von Gesunden. Bei körperlicher Betätigung führt diese normalerweise zu einem Anstieg des $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$ bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle. Mit Einsetzen der Laktatazidose wird die Atemfrequenz gesteigert, um den Abfall des pH-Wertes des Blutes zu kompensieren. Diese Erhöhung der Frequenz führt wiederum zu einem Abfall des $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$. Der Abfall hält während der Erholung lang an. Im Gegensatz dazu stehen die Veränderungen dieses Parameters bei

2

PAH. Schon in Ruhe ist der $P_{et}CO_2$ aufgrund des veränderten V/Q-Verhältnis vermindert. Bei Aufnahme einer physischen Belastung verringert sich dieser weiter. Bedingt durch das gestörte V/Q-Verhältnis, den Anstieg des Totraumes und die Einschränkung des kardialen Systems kommt es zu einer Sauerstoffminderversorgung der Muskulatur. Auch die eingeschränkte pulmonale Sauerstoffdiffusion trägt dazu bei. Dies führt zu einer früh, schon bei geringer Leistung einsetzenden Laktatazidose aufgrund des gesteigerten O_2 -Bedarfes in Relation zum Anstieg der CO_2 -Produktion. Durch die eintretende Azidose wird die Atemfrequenz gesteigert. Auch die bei vielen PH-Patienten zu beobachtende belastungsinduzierte Hypoxämie stellt einen weiteren Atemantrieb dar. Unter anderem durch das reduzierte Schlagvolumen und den eingeschränkten Gasaustausch wird der P_ACO_2 vermindert und die Zusammensetzung der expiratorischen Luft verändert. Der $P_{et}CO_2$ ist erniedrigt, bei gleichzeitig erhöhtem VE/ VCO_2 -Slope. Die Bestimmung des $P_{et}CO_2$ kann somit eine Einschätzung des V/Q-Verhältnisses liefern. Eine Belastungsintoleranz unklarer Genese mit einem $P_{et}CO_2 < 20$ mmHg an der anaeroben Schwelle sind starke Indikatoren für die Diagnose PAH.

Gegliedert ist die Studie in drei Phasen. Hierzu zählen ein retrospektiver Teil, ein prospektiver Teil und als letztes eine Prüfung im ambulanten Alltag.

Im retrospektiven Teil sollen aus schon durchgeführten und erfassten Untersuchungen der Spiroergometrie die Daten ausgewertet werden.

Der prospektive Anteil soll im Rechtsherzkatheter-Labor stattfinden. Mittels eines Kapnographen wird der endtidale Kohlenstoffdioxid-Partialdruck bei wachen und zustimmungsfähigen Patienten bestimmt. Hierfür muss der Patient/die Patientin über eine Gesichtsmaske oder ein Mundstück mit Nasenklemme ganz normal atmen. Die Gesichtsmaske geht über Mund und Nase, eine Atmung über Mund und Nase ist aber weiterhin möglich. Die Untersuchung dauert etwa 15 Minuten. Der Patient/die Patientin kann die Untersuchung zu jedem Zeitpunkt selbständig abbrechen. Auch das zuständige ärztliche oder pflegerische Personal ist jederzeit in der Lage, die Messung zu beenden. Außer einer eventuellen Hyperventilation unter der Gesichtsmaske sind keine Risiken bekannt. Die Hyperventilation endet in der Regel mit der Abnahme der Maske.

Für die letzte Phase der Studie sollen Messungen der Ausatemluft im ambulanten Bereich erfolgen. Dazu werden kardiologische und rheumatologische Großpraxen besucht. Auch hier werden die Messungen mit einem Kapnographen nach obigem Prinzip durchgeführt. Die Patienten erhalten vor der Untersuchung diesbezügliche Informationen in einem persönlichen Aufklärungsgespräch, einem Anschreiben und in dem Informationsblatt der Einwilligung. Patienten des UKGM, Standort Gießen haben schon in die Aufklärung des Deutschen Zentrums für Lungenforschung eingewilligt, die diese Untersuchung mit umfasst. Daher erhalten diese Patienten Informationen über die Untersuchung und werden aufgeklärt, benötigen aber keine separate Einwilligung. Hingegen werden die Patienten der ambulanten Praxen in Phase III dieser Studie aufgeklärt und müssen in diese Studie explizit einwilligen. Insgesamt soll die Dauer der Studie etwa zwei Jahre betragen, und 500 Patienten beider Geschlechter und unterschiedlicher Altersklasse sollen untersucht werden.

Bei der ausführlichen Diskussion wurde moniert, daß die Angabe zur Fallzahl (n=500) unklar bezüglich der verschiedenen Studienabschnitte ist. Auch fehlen Angaben zur biometrischen Auswertung ebenfalls der unterschiedlichen Studienabschnitte.

Bezüglich der Patienteninformation und –Einwilligung werden zwei formale Kritikpunkte erhoben:

- Es besteht ein Widerspruch zwischen dem Anschreiben an die Patienten (keine Risiken) und der Patienteninformation (Ziff. 4: risikoarm, Hyperventilation, nicht längerfristig...).

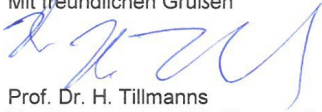
- Patienteninformation, Ziff. 2: Der Begriff „pseudonymisiert“ sollte erklärt werden (bzw. dazu auf Ziff. 10 verwiesen werden).

Nach Klärung der angeführten Punkte wird sich die Kommission erneut mit dem Vorhaben beschäftigen zwecks Erstellung des abschliessenden positiven Votums.

Nachtrag:

Am 11. November 2017 (email) wurden die angesprochenen Kritikpunkte vollständig ausgeräumt. Damit stimmt die Kommission dem Vorhaben ohne Einwände zu und wünscht gutes Gelingen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

12 Publikationsverzeichnis

- European Respiratory Journal 2018 52: Suppl. 62, PA3092 – Abstract und Thematic Poster: EARLIER: End tidal carbon dioxide for earlier detection of pulmonary hypertension; S. Herbst, M. Richter, N. Sommer, K. Tello, W. Seeger, A. Ghofrani, H. Gall; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3092

13 Ehrenwörtliche Erklärung

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

14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. Henning Gall für die Überlassung dieses spannenden Dissertationsthemas, die fachlich gute Betreuung und die mehr als geduldige Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Weiterhin möchte ich mich bei dem gesamten Team der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie für die gute Zusammenarbeit bedanken. Hervorzuheben sind Susanne Wissgott und Hans Martin Stenger, die im RHK und in der Spiroergometrie mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Danke auch an alle Patientinnen und Patienten, die in diese Studie eingewilligt und diese Arbeit erst ermöglichten.

Darüber hinaus gebührt mein Dank meinen Freunden, welche mir immer Mut zugesprochen und sich stets nach dem Stand der Dinge erkundigt haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mir all dies ermöglicht:

Meinen Eltern, die nie an der erfolgreichen Beendigung dieser Dissertation (und des Medizinstudiums) zweifelten und sich trotz geringer medizinischer Kenntnisse durch diese Arbeit Korrektur lasen. Meinen Brüdern, welche sich im Rahmen ihres fachspezifischen Wissens in diese Arbeit mit eingebracht haben. Danke an meine Großeltern, die mich immer unterstützen und an mich glauben. Ohne euch alle wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin.