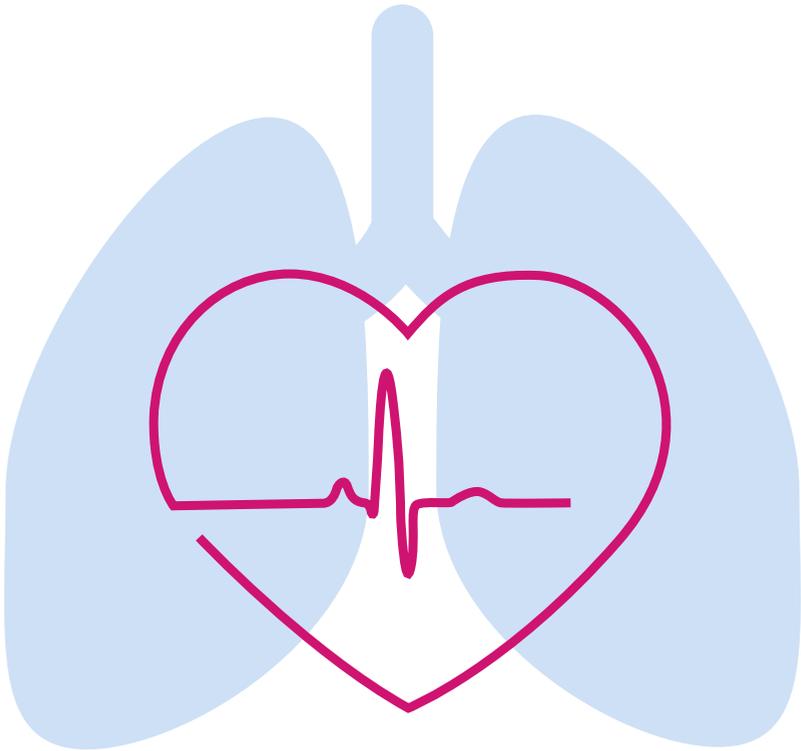


Untersuchung zu Prävalenz und Art von Herzrhythmusstörungen

bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie



Johanna Stempf

Inauguraldissertation

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



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Untersuchung zu Prävalenz und Art von
Herzrhythmusstörungen bei Patienten
mit pulmonaler Hypertonie**

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von

Johanna Stempf

aus Bad Füssing

Gießen 2014

Aus dem
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I,
Abteilung für Kardiologie und Angiologie
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. Th. Neumann

Gutachter: Prof. Dr. A. Ghofrani

Tag der Disputation: 29.08.2014

*„Ein Rückschlag ist die Möglichkeit, etwas noch einmal neu und klüger anzufangen.“
(Henry Ford)*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Klassifikation	1
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.4	Rechtsventrikuläre Funktion und Morphologie	5
1.1.5	Therapie	6
1.1.6	Überleben und Prognose	9
1.2	Herzrhythmusstörungen	10
1.2.1	Definition, Ätiologie und Einteilung	10
1.2.2	Bradykarde Rhythmusstörungen	10
1.2.3	Supraventrikuläre Tachyarrhythmien	11
1.2.4	Ventrikuläre Tachyarrhythmien	15
1.3	Arrhythmien bei pulmonaler Hypertonie	16
2	Fragestellung	17
3	Methodik und Statistik	17
3.1	Untersuchungskollektiv	17
3.2	Durchführung	18
3.2.1	72-Stunden-Langzeit-EKG	18
3.2.2	Laborparameter	21
3.2.3	Echokardiographie	22
3.2.4	Rechtsherzkatheteruntersuchung	22
3.3	Statistik - Datenauswertung	23
4	Ergebnisse	23
4.1	Patientencharakteristika	24
4.2	72-Stunden-Langzeit-EKG	27
4.2.1	Grundrhythmus und Herzfrequenzverhalten	27
4.2.2	Klinisch relevante Herzrhythmusstörungen	28
4.2.3	Klinisch irrelevante Arrhythmien	29
4.3	Laborparameter	31
4.4	Echokardiographie	31
4.5	Rechtsherzkatheteruntersuchung	33
4.6	Rhythmusstörungen im Kontext zu anderen Parametern	34

4.7 Klinisch relevante Rhythmusstörungen und ihre Therapie	39
5 Diskussion.....	39
5.1 Diskussion der Methodik.....	39
5.1.1 Langzeit-EKG-Untersuchung unter Alltagsbedingungen.....	39
5.1.2 72-Stunden-Langzeit-EKG.....	40
5.2 Diskussion der Ergebnisse	41
5.2.1 Prävalenz und Art der Herzrhythmusstörungen	41
5.2.2 PH-Ätiologien.....	43
5.2.3 Laborwerte	45
5.2.4 Echokardiographische Parameter des rechten Ventrikels	47
5.2.5 Invasiv erhobene Rechtsherz-Parameter.....	48
5.3 Schlussfolgerung und Ausblick.....	50
6 Zusammenfassung.....	52
7 Summary	54
8 Abbildungsverzeichnis.....	56
9 Tabellenverzeichnis	56
10 Abkürzungsverzeichnis	57
11 Literatur.....	60
12 Eingereichte Publikationen in Abstraktform.....	69
13 Anhang.....	71
Studieninformationsblatt.....	71
Danksagung	73
Lebenslauf.....	74
Ehrenwörtliche Erklärung	77

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Bei der pulmonalen Hypertonie (PH) handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung, die durch eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf verursacht wird. Eine Folge der PH ist die Rechtsherzbelastung mit konsekutivem Rechtsherzversagen und Todesfolge. (*Rosenkranz 2006*)

Der Begriff der pulmonalen Hypertonie ist definiert durch einen in Ruhe im Rechtsherzkatheter gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck von ≥ 25 mmHg. (*Badesch et al. 2009*) Des Weiteren unterscheidet man zwischen prä- und postkapillärer PH. Bei der postkapillären Form kommt es aufgrund verschiedener Pathologien des linken Herzens zu einem Rückstau in die Lungengefäße. Dies führt zu einer pulmonalvenösen Druckerhöhung und sekundär zu einem erhöhten pulmonalkapillären und pulmonalarteriellen Druck. (*Rosenkranz 2006*) Folglich wird die postkapilläre PH durch einen pulmonalarteriellen Mitteldruck ≥ 25 mmHg und einen pulmonalkapillären Verschlussdruck > 15 mmHg definiert. (*Opitz et al. 2010*) Zu dieser Gruppe zählt ausschließlich die PH bei Linksherzerkrankung. Bei der präkapillären Form hingegen ist der pulmonalarterielle Druck isoliert erhöht, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck ist normwertig. (*Rosenkranz 2006*) Für die präkapilläre Form der PH ist ein pulmonalarterieller Mitteldruck von ≥ 25 mmHg, sowie ein Wedge-Druck ≤ 15 mmHg maßgeblich. (*Opitz et al. 2010*) Die Gruppe der präkapillären PH umfasst die pulmonalarterielle PH, die PH bei Lungenerkrankung, die chronisch-thrombembolische PH und die PH mit unklarer oder multifaktorieller Genese. (*Rosenkranz 2006*)

1.1.2 Klassifikation

Die Klassifikation der PH wurde seit 1973 stetig weiterentwickelt. Die aktuell gültige Einteilung geht auf das vierte Welt-Symposium für PH zurück, das 2008 in Dana Point, Kalifornien, stattfand. Ziel der Klassifikation ist es, unterschiedliche Manifestationen ein und derselben Krankheit in Gruppen zusammenzufassen. Als Einteilungskriterien gelten hierbei der Pathomechanismus, das klinische Erscheinungsbild, sowie das Ansprechen unterschiedlicher Therapieversuche. (*Simonneau et al. 2009*) Eine exakte Klassifizierung ist wichtig für die Planung der Therapie. (*Rosenkranz 2006*)

1 Pulmonalarterielle Hypertonie

- 1.1 Idiopathisch (IPAH)
- 1.2 Hereditär (HPAH) – BMP2, ALK1, Endoglin
- 1.3 Medikamenten-/Drogen-assoziiert (Appetitzügler /andere)
- 1.4 Assoziiert mit (APAH):
 - a. Kollagenose
 - b. HIV-Infektion
 - c. Portale Hypertension
 - d. Angeborener Herzfehler
 - e. Schistosomiasis
 - f. Chronisch-hämolytische Anämie
- 1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

- 2.1 Systolische Dysfunktion
- 2.2 Diastolische Dysfunktion
- 2.3 Linksseitige Herzklappenerkrankungen

3 Pulmonale Hypertonie in Verbindung mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3 Andere pulmonale Erkrankungen mit gemischtem restriktiv-obstruktivem Muster
- 3.4 Schlafapnoe-Syndrom (SAS)
- 3.5 Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation
- 3.6 Chronischer Aufenthalt in Höhenlagen
- 3.7 Pulmonale Entwicklungsstörungen

4 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5 Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen (myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie)
- 5.2 Systemerkrankungen (Vaskulitis, Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangioleiomyomatose, Neurofibromatose)
- 5.3. Metabolische Erkrankungen (Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen)
- 5.3 Kongenitale Herzerkrankungen (andere als Links-Rechts-Shunt-Vitien)
- 5.4 Sonstige (Gefäßkompression von außen durch Tumoren, Lymphknoten, fibrosierende Mediastinitis), chronische Niereninsuffizienz / Dialyse

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Dana Point (2008) (*Simonneau et al. 2009*)
ALK1 = activin receptor-like kinase type 1, BMP2 = bone morphogenetic protein receptor type 2,
HIV = human immunodeficiency virus

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die PH tritt sowohl als Begleitphänomen anderer Erkrankungen als auch als eigenständiges Krankheitsbild auf. (*Schäfers et al. 2001*) In beiden Fällen kommt es letztlich zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes und des pulmonalarteriellen Druckes. (*Rosenkranz 2006*) Die genauen Ursachen der PH bleiben weiterhin ungeklärt. (*Michelakis et al. 2008*) Man vermutet jedoch, dass das Zusammenspiel genetischer Faktoren und vorliegender Grunderkrankungen zur Manifestation der Erkrankung führt. (*Rosenkranz 2006*) Forschungsergebnisse zeigen, dass es in den frühen Krankheitsstadien zu pathophysiologischen Veränderungen funktioneller Art kommt. Mit stetig steigendem pulmonalvaskulärem Widerstand und pulmonalarteriellen Mitteldruck kommt es zu strukturellen Veränderungen im Sinne eines Gefäßumbaus. (*Rosenkranz 2006*) Das Gefäß-Remodelling und chronische Entzündungsprozesse führen zu einer zunehmenden Einschränkung der Vasoreagibilität und damit zu einer progredienten Fixierung der Drucksteigerung. (*Schermuly et al. 2011*)

Das Remodelling betrifft alle Gefäßschichten (Intima, Media, Adventitia) und führt zu einer Versteifung der Gefäße, wodurch die Druckbelastung des rechten Herzens entsteht. Die Veränderungen der Intima bestehen aus Schäden der Endothelzellen mit sich anschließender Endothelzell-Proliferation und Einwanderung von (Myo-) Fibroblasten mit gesteigerter Matrixproduktion. (*Schermuly et al. 2011*) Es kommt zu einer konzentrischen, zwiebelschalenartigen Intimafibrose. (*Jonigk et al. 2012*) Zudem entsteht im Rahmen des Gefäßwandumbaus eine Hypertrophie der Media. Während die Media-Muskelschicht beim Gesunden 10-15% des äußeren Gefäßdurchmessers beträgt, wächst sie im Falle einer PH auf 30-60% an. (*Tuder et al. 2007*)

Auch die Adventitia ist von den Wandveränderungen betroffen. Wie in den anderen Gefäßschichten kommt es auch hier zu einer Verbreiterung, die vorwiegend auf vermehrte Kollagen-Einlagerung zurückzuführen ist. (*Tuder et al. 2007*) Die Gefäßwandverdickung kann letztendlich das Arterienlumen (sub-) total einengen und Gefäße funktionell verschließen. (*Jonigk et al. 2012*)

Ein weiterer wichtiger Begriff in der Pathophysiologie der PH ist die endotheliale Dysfunktion. Hierbei kommt es zu einem Übergewicht der Vasokonstriktoren und Aktivatoren der Muskelzellproliferation (Thromboxan, Endothelin-1 und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)) gegenüber den Mediatoren mit gefäßrelaxierender und antiproliferativer Wirkung (Prostazyklin, NO und cGMP). (*McLaughlin et al. 2006; Morrell et al. 2009*)

Zudem werden Störungen in Kalium- und Kalzium-Kanälen ursächlich mit den bei einer PH vorherrschenden molekularen Veränderungen in Verbindung gebracht. Auch diverse Wachstumsfaktoren sind an dem Remodelling beteiligt. Sie agieren als potente Mitogene und führen zur chemotaktischen Anlockung von Gefäßzellen (glatte Muskelzellen, Fibroblasten, Endothelzellen). Die wichtigsten Wachstumsfaktoren in diesem Zusammenhang sind VEGF und VEGFR-2, bFGF, TGF- α , PDGF, sowie die Mitglieder der TGF- β -Superfamilie. (Schermuly et al. 2011)

Neben den bereits genannten Mechanismen spielt auch die Vasokonstriktion eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PH. Sie entsteht zum einen durch ein Ungleichgewicht vasoreaktiver Mediatoren zum anderen durch eine alveoläre Hypoxie. (Heath et al. 1992) Das Phänomen der hypoxischen Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) gewährleistet zwar ein ausgeglichenes Ventilations-Perfusions-Verhältnis in der Lunge, führt aber zu einer weiteren Verringerung des pulmonalen Gefäßquerschnittes und folglich zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes. (Michelakis et al. 2008) Zudem ist es ein bekannter Auslöser des pulmonalen Remodellings. (Heath et al. 1992)

Bei der COPD kommt es im Laufe des Krankheitsgeschehens zu einer Emphysembildung mit Rarefizierung der Alveolarsepten. Dies führt zu einer Verminderung des Lungenbahnquerschnittes. In Folge dessen kommt es zu einem erhöhten Widerstand der Pulmonalstrombahn und zu einer chronischen Druckbelastung des rechten Herzens. (Jonigk et al. 2012)

Bei den interstitiellen Lungenerkrankungen hingegen kommt es zu einer inhomogenen Fibrose des Interstitiums. Folglich zeigen prä- und postkapilläre pulmonale Gefäße eine Mitreaktion im Sinne eines Remodellings. Zunehmende Hypoxie führt zu einer Aggravation des Krankheitsbildes. (Jonigk et al. 2012)

Die pathophysiologische Ursache der CTEPH sind rezidivierende Embolien, die zu einer Obliteration der Lumina der kleinen und mittleren Pulmonalarterien führen. Durch die verschlossenen Gefäßabschnitte kommt es zu einer Steigerung des pulmonalen Gefäßwiderstandes. (Jonigk et al. 2012)

1.1.4 Rechtsventrikuläre Funktion und Morphologie

Der rechte Ventrikel nimmt eine besondere Stellung in der Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie ein, da er das Ausmaß an Morbidität und Mortalität bestimmt und die körperliche Aktivität limitiert. (Fowler et al. 2012)

Die rechte Herzkammer ist im Vergleich zur linken sehr muskelschwach und verfügt über eine relativ kleine Oberfläche. (Steiner et al. 2009) Diese beiden Begebenheiten erklären, weshalb der rechte Ventrikel über eine deutlich größere Dehnbarkeit verfügt als der linke. (Chin et al. 2005) Die Compliance der rechten Kammer ist durch Drucksensibilität und Unempfindlichkeit gegenüber Volumenschwankungen gekennzeichnet. Bereits geringe Veränderungen des Druckes führen zu einem starken Anstieg der Wandspannung. Treten chronische Druckänderungen auf, reagiert das Herz zur funktionellen Reduktion der Wandspannung mit Hypertrophie. (Steiner et al. 2009) Im Falle der PH erfährt das rechte Herz aufgrund einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes eine Steigerung der Nachlast. Der rechte Ventrikel reagiert mit myokardialer Hypertrophie. (Fowler et al. 2012) Eine chronische rechtsventrikuläre Druckbelastung, wie sie bei der PH auftritt, kann eine Zunahme der Muskelmasse um das Sechsfache des Ausgangswertes erreichen. (Steiner et al. 2009) Mit stetiger Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandes kommt es nicht mehr nur zur Hypertrophie, sondern auch zu einer Dilatation des rechten Ventrikels. Man spricht von einem sog. Cor pulmonale. (Fowler et al. 2012)

Der rechte Ventrikel beantwortet bereits geringe Nachlaststeigerungen mit einer Abnahme der Ejektionsfraktion, die in einer reduzierten Vorlast des linken Ventrikels resultiert. (Steiner et al. 2009; Fowler et al. 2012) Zudem beeinträchtigt die druckbedingte Septumdeviation nach links die diastolische Füllung der linken Kammer. (Vonk-Noordegraaf et al. 2012) Das Zusammenspiel der genannten pathophysiologischen Vorgänge mündet in einer Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction, die wiederum systemische Hypotonie und Sauerstoffunterversorgung bedingt. (Fowler et al. 2012)

Zudem steigt der rechtsventrikuläre Sauerstoffbedarf durch die gesteigerte Herzarbeit. (Fowler et al. 2012) Die Durchblutung des rechten Ventrikels erfolgt größtenteils über die rechte Koronararterie. Aufgrund der druckbedingten rechtsventrikulären Hypertrophie und Dilatation kann kein angemessener Perfusionsdruck aufgebaut werden, sodass die rechte Herzkammer nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden kann. Verschlimmert wird die Situation durch die systemische Hypotonie. Folglich kommt es zu ischämischen Ereignissen des Herzmuskels mit pektanginösen Beschwerden. (Steiner et al. 2009)

1.1.5 Therapie

Die PH bleibt weiterhin eine im Großteil der Fälle nicht heilbare, chronische Erkrankung. Dennoch kam es in den vergangenen Jahren aufgrund der Entwicklung einer Vielzahl therapeutischer Optionen zu einem verlängerten Überleben und einer verbesserten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. (Ewert et al. 2013) Insbesondere im Bereich der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) führte die moderne medikamentöse Therapie zu einer signifikanten symptomatischen Verbesserung. Darüber hinaus wurde die Sterblichkeit um 43% und die Hospitalisierungsrate um 61% reduziert. (Ghofrani et al. 2010) Dennoch sind die verfügbaren medikamentösen Ansätze bisher ausnahmslos für die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie zugelassen. (Ewert et al. 2013) Das Medikament Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, wird derzeit in klinischen Studien erprobt und zeigt sowohl in der Behandlung der PAH als auch der CTEPH vielversprechende Ergebnisse. (Ghofrani et al. 2013; Ghofrani et al. 2013)

Einer weiterführenden Therapie geht immer eine Durchführung allgemeiner (zuverlässige Kontrazeption, psychologische Betreuung, Impfungen) und supportiver Maßnahmen (suffiziente orale Antikoagulation, Sauerstoff-Therapie) voraus. (Ghofrani et al. 2010)

Patienten, die die sog. Responder-Kriterien erfüllen (weniger als 10% aller IPAH-Patienten), sind einer Therapie mit Kalzium-Antagonisten (Nifedipin, Diltiazem, Amlodipin) zugänglich. (Galie et al. 2009; Ghofrani et al. 2010) Die Responder-Kriterien gelten als erfüllt, wenn bei der Vasoreagibilitäts-Testung während der Rechtsherzkatheteruntersuchung der mittlere pulmonalarterielle Druck nach Gabe von Vasodilatoren um mehr als 10 mmHg und auf Werte unter 40 mmHg abfällt. (Böhm et al. 2006) Responder haben eine deutlich bessere Überlebensprognose als Non-Responder. Eine Therapie mit Kalzium-Antagonisten kann sehr effektiv und gleichzeitig nebenwirkungsarm sein. (Olschewski 2006)

Neben den Kalzium-Antagonisten sind vier PAH-Medikamenten-Gruppen bekannt: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase und Prostanoiden.

Bei den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten gibt es zwei zugelassene Substanzen (Bosentan und Ambrisentan). Ihre Darreichung erfolgt in Tablettenform. (Ghofrani et al. 2010) Diese Medikamentengruppe entfaltet ihre biologische Wirksamkeit über die Inhibierung von Endothelin-1. Dieses wird von Gefäßendothelzellen gebildet und bewirkt an den benachbarten glatten Muskelzellen über die Endothelin-Rezeptoren eine Vasokonstriktion. (Hoepfer 2006) Studien zeigten, dass Bosentan die Belastungskapazität und den klinischen Zustand der

Patienten verbesserte. (*Rubin et al. 2002; Galie et al. 2003*) Ambrisentan zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie Bosentan. (*D'Alto 2012*)

Sildenafil und Tadalafil sind die beiden für die Therapie der PAH zugelassenen Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Sildenafil wurde bereits 1998 als Viagra® zur medikamentösen Therapie der erektilen Dysfunktion beim Mann zugelassen. Erst später erkannte man die Auswirkungen des Medikaments auf die pulmonale Strombahn. (*Galie et al. 2005*) Die PAH ist durch eine Vasokonstriktion des pulmonalen Gefäßbaumes gekennzeichnet. Endogene Vasodilatoren wie NO und Prostanoiden vermitteln ihre gefäßrelaxierende Wirkung über die Freisetzung der second messenger zyklisches Adenosin- und Guanosinmonophosphat (cAMP und cGMP). Ihr Abbau wird durch die Phosphodiesterasen bewerkstelligt. Sie limitieren somit die Wirkintensität und –dauer der endogenen Vasodilatoren. Zahlreiche Studien belegen, dass eine Therapie mit Sildenafil zu einer Leistungssteigerung, Verbesserung der klinischen Symptomatik und der hämodynamischen Parameter führt. Tadalafil verfügt über eine längere Halbwertszeit mit späterem Wirkmaximum. (*Ghofrani et al. 2006*)

Von der Gruppe der Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase wird derzeit Riociguat klinisch erprobt und steht in Deutschland vor der Zulassung. Der Wirkstoff greift ebenfalls am NO-Signal-Weg an und stimuliert unabhängig von der Anwesenheit von NO die lösliche Guanylatzyklase. (*Seferian et al. 2013*) Die zulassungsrelevanten Studien zeigten eine Wirksamkeit für PAH-, aber erstmals auch für CTEPH-Patienten. (*Ghofrani et al. 2013; Ghofrani et al. 2013*)

Prostanoiden entfalten ihre Wirkung über Prostazyklin-Rezeptoren. Sie führen über Bildung von cAMP zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen. Neben ihres vasodilatatorischen Effekts wirken Prostazyklin-Analoga auch antiproliferativ und reduzieren die Matrixproduktion der Fibroblasten. Zu den synthetischen Prostanoiden zählt man Epoprostenol, Iloprost, Beraprost und Treprostinil. (*Olschewski 2006*) Epoprostenol wird intravenös verabreicht, Treprostinil ist als subkutane Dauerinfusion zugelassen. Iloprost wird von den Patienten inhaliert. Inhalativ verabreichtes Iloprost zeigt eine Verbesserung des klinischen Zustandes und der Überlebensprognose. (*Olschewski et al. 2002*)

Im klinischen Alltag lässt sich häufig beobachten, dass es unter medikamentöser Monotherapie zu einer vorübergehenden Stabilisierung mit nachfolgender Verschlechterung des klinischen Zustandes kommt. Aus diesem Grund sind derzeit Kombinationstherapien Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. (*Ghofrani et al. 2006*)

Zur Behandlung einer PH bei Linksherzerkrankung bzw. bei chronischer Lungenerkrankung (LDPH) wird eine optimierte, Leitlinien-gerechte Therapie der Grunderkrankung empfohlen. *(Hoepfer et al. 2010; Rosenkranz et al. 2010)*

Patienten mit einer CTEPH sollten eine suffiziente Antikoagulation erhalten. Die Therapie der Wahl bei CTEPH ist die pulmonale Endarteriektomie. Sie bildet einen kurativen Behandlungsansatz. Spezifische PAH-Medikamente können bei der CTEPH erwogen werden. *(Wilkens et al. 2010)*

Bei allen Formen der PH kann im Terminalstadium zur Druckentlastung des rechten Ventrikels eine atriale Septostomie erfolgen. Diese kann auch als Überbrückungsmaßnahme bis zur (Herz-) Lungentransplantation dienen. Letztere gilt als Ultima ratio in der Therapie der schweren PH. *(Schäfers et al. 2001)*

1.1.6 Überleben und Prognose

Die erste Studie zum Überleben bei der primären pulmonalen Hypertonie wurde im Zeitraum von 1981 bis 1987 in den USA vom National Institute of Health durchgeführt. Dabei wurde eine mittlere Überlebenszeit von 2,8 Jahren ab der Rechtsherzkatheteruntersuchung, die zur Diagnosestellung führte, eruiert. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betragen 68%, 48% und 34%. Als prognostisch ungünstige Faktoren wurden eine NYHA-Klasse III oder IV, ein erhöhter rechtsatrialer Druck sowie ein reduzierter Herzindex identifiziert. (*Rich et al. 1987*) Da damals keine effiziente Therapie der PH existierte, werden die Studienergebnisse auch heute noch als exemplarisch für die unbehandelte PH angesehen. Aufgrund der modernen medikamentösen Therapie können Patienten heute mit einer deutlich verlängerten Überlebenszeit und einer Verbesserung der Lebensqualität rechnen. (*Humbert 2005*)

Die „French National Registry“ aus dem Jahre 2006 zeigte 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten von 82,9%, 67,1% und 58,2%. Faktoren wie weibliches Geschlecht, NYHA-Klasse I oder II, eine längere Strecke im 6-minute walk, ein niedrigerer rechtsatrialer Druck oder ein höheres Herzzeitvolumen wurden mit einer günstigen Prognose assoziiert. (*Humbert et al. 2006*) Die „Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management“, (REVEAL), die 2006 in den USA gestartet wurde, ist eine weitere repräsentative Studie der modernen Ära. (*McGoon et al. 2008*) Die Analyse des Krankheitsverlaufs von 2716 PAH-Patienten erbrachte eine 1-Jahresüberlebensrate ab Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie von 91%. Die 1- bzw. 3-Jahresüberlebensraten ab Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 87,7% und 72,1%. Ähnlich des French Registry wurden auch hier das Geschlecht, die NYHA-Klasse und die Strecke im 6-minute walk als prognostisch wichtig identifiziert. Als Einflussfaktoren für das Überleben wurden zusätzlich die Art der PAH, der pulmonalvaskuläre Widerstand, der rechtsatriale Druck, eine Niereninsuffizienz, niedriger Ruhe-Blutdruck und niedrige Ruhe-Herzfrequenz, BNP-Wert und die NO-Diffusionskapazität der Lunge ermittelt. (*Benza et al. 2010*) Somit zeigten beide Studien, dass Patienten mit NYHA-Klasse I oder II einen besseren klinischen Verlauf aufwiesen als Patienten mit schwerwiegenderen Symptomen. Zudem zeigte sich die Strecke im 6-minute walk als wichtiger prognostischer Indikator. Außerdem wurde der Einfluss der hämodynamischen Parameter des rechten Ventrikels (insbesondere rechtsatrialer Druck und Herzzeitvolumen) auf die Prognose noch einmal hervorgehoben. Beide Studien haben dazu beigetragen, klare Ziele der Therapie zu definieren. (*McLaughlin et al. 2010*) Dazu gehören das Erreichen der NYHA-Klasse II, eine Verbesserung der Gehstrecke im 6-minute walk auf >380 m und die Normalisierung des rechtsatrialen Drucks und des Herzzeitvolumens. (*McLaughlin et al. 2010*)

1.2 Herzrhythmusstörungen

1.2.1 Definition, Ätiologie und Einteilung

Arrhythmien sind als Veränderungen des Herzrhythmus in Frequenz, Regularität, Ursprung oder Erregungsfortleitung definiert. (Steffel et al. 2011) Ursächlich können Herzrhythmusstörungen zum Beispiel durch die koronare Herzkrankheit, das Hochdruckherz, Vorhof- oder Ventrikeldilatationen jeglicher Art, hypertrophe Herzmuskelerkrankungen, Herzklappenerkrankungen und entzündliche Prozesse am Herzmuskel ausgelöst werden. Zusätzlich ist eine Reihe extrakardialer Faktoren (Endokrinopathien, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienzen, Alkoholabusus, etc.) bekannt, die Arrhythmien verursachen können. (Strauer 2006) Die Einteilung der Herzrhythmusstörungen erfolgt nach ihrer Frequenz in bradykarde und tachykarde Arrhythmien, nach ihrem Ursprung in supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen und nach ihrer Genese in Erregungsbildungs-, Erregungsleitungs- und kombinierte Störungen. (Leiderhuber et al. 2010)

1.2.2 Bradykarde Rhythmusstörungen

Bradykarde Rhythmusstörungen sind durch eine Kammerfrequenz $<60/\text{min}$ definiert. Sie werden durch Störungen im Sinusknoten, im AV-Knoten oder im His-Bündel-System verursacht. Sie sind oft auf einen gesteigerten vagalen Tonus zurückzuführen, können aber auch Ausdruck einer kardialen Grunderkrankung sein und gehen häufig mit Beschwerden wie Schwindel, Belastungsintoleranz oder (Prä-)Synkope einher. Zu den Sinusknotendysfunktionen zählen die Sinusbradykardie, der Sinusknotenstillstand und der sinuatriale Block. Sie treten vorwiegend beim älteren Menschen auf. (Trappe 2011) Die Sinusbradykardie beschreibt einen Sinusrhythmus mit <60 Schlägen/min. Beim Sinusknotenstillstand setzt der Sinusimpuls aus. Der sinuatriale Block bezeichnet eine Störung der Erregungsüberleitung vom Sinusknoten auf das Vorhofmyokard. Er wird gemäß den AV-Blockierungen in drei Grade unterteilt. (Leiderhuber et al. 2010) Das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom tritt häufig als Komplikation von Sinusknotendysfunktionen auf. Es beschreibt den Wechsel von bradykarden und tachykarden Vorhofrhythmen. Insbesondere auf die spontane Terminierung paroxysmaler Vorhoftachykardien folgt eine Sinuspause oder eine Sinusbradykardie. Charakteristischerweise kann es bei allen Formen des Sinusknotensyndroms zu einem mangelnden Frequenzanstieg unter Belastung (chronotrope Inkompetenz) kommen. Die Therapie der Wahl bei symptomatischen Patienten stellt die Schrittmacherversorgung dar. (Arastéh et al. 2009)

Eine weitere bradykarde Rhythmusstörung stellen die AV-Blockierungen dar. Bei den AV-Blockierungen ist die Überleitung der Vorhoferregung auf die Kammer durch den AV-Knoten gestört. Eine häufige Ursache hierfür ist eine Fibrose des Reizleitungssystems oder ein akuter Hinterwandinfarkt. AV-Blockierungen werden in drei Grade eingeteilt. (*Arastéh et al. 2009; Leiderhuber et al. 2010*) Persistierende, höhergradige AV-Blockierungen müssen aus symptomatischer und/oder prognostischer Indikation heraus in jeden Fall mit einem Herzschrittmacher versorgt werden. (*Arastéh et al. 2009*)

Distale Leitungsstörungen des Erregungsleitungssystems sind als intraventrikuläre Blockierungen bekannt. Betrifft diese Leitungsunterbrechung den linken oder rechten Tawara-Schenkel, so spricht man von einem Links- oder einem Rechtsschenkelblock. Leitungsstörungen des linksanterioren oder des linksposterioren Faszikels bezeichnet man als linksanterioren bzw. linksposterioren Hemiblock. Ein kompletter Rechtsschenkelblock kann beim Gesunden auftreten, kann jedoch auch ein Anzeichen einer Rechtsherzbelastung sein. Er ist meist nicht hämodynamisch relevant. Ein kompletter Linksschenkelblock hingegen ist initial als schwerwiegend pathologisch einzustufen. Er tritt häufig im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Aortenvitien, Kardiomyopathien) auf. Monofaszikuläre Blöcke stellen keine Schrittmacherindikation dar. Bei Vorliegen eines bifaszikulären Blocks in Kombination mit einer klinischen Symptomatik wird hingegen klar zur Schrittmacherimplantation geraten. (*Arastéh et al. 2009*)

1.2.3 Supraventrikuläre Tachyarrhythmien

Tachykardien sind Rhythmusstörungen mit einer Kammerfrequenz ≥ 100 /min. Haben sie ihren Ursprung oberhalb der Aufteilung des His-Bündels in die Kammerchen, so spricht man von supraventrikulären Tachyarrhythmien (SVT). Hierzu zählen inadäquate Sinustachykardien, atriale Tachykardien, AV-Knoten-Reentrytachykardien (AVNRT), AV-Reentrytachykardien (AVRT) aufgrund akzessorischer Leitungsbahnen, AV-junktionale Tachykardien, sowie Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Die Prävalenz von supraventrikulären Rhythmusstörungen liegt bei 2,25 von 1000 Menschen. (*Trappe 2011*) Im Folgenden werden nur die häufigsten supraventrikulären Tachykardien besprochen.

1.2.3.1 Vorhofflimmern

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um eine supraventrikuläre, tachykarde Arrhythmie, die durch hochfrequente (350-700/min), unkoordinierte Vorhofkontraktionen gekennzeichnet ist. Es erfolgt eine unregelmäßige Überleitung der Vorhoferregung auf die Herzkammern. Das Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende und therapiebedürftige Herzrhythmusstörung. *(Tschopp et al. 2007)* Patienten mit Vorhofflimmern weisen eine 1,5- bis 1,9-fach erhöhte Mortalität auf. *(Hennersdorf et al. 2006)* Dies ist unter anderem der Gefahr für thromboembolische Komplikationen geschuldet. Das Vorhofflimmern ist mit 20% die häufigste Ursache ischämisch verursachter apoplektischer Insulte. *(Strauer 2006)*

Prädisponierend für die Entstehung eines Vorhofflimmerns wirkt eine atriale Druck- oder Volumenbelastung, die zu einer Dilatation des rechten oder linken Vorhofs führt. *(Hennersdorf et al. 2006)* Diese wird unter anderem durch arterielle Hypertonie, systolische oder diastolische Dysfunktionen der Ventrikel, pulmonale Erkrankungen mit einem relevanten Cor pulmonale oder durch Vitien der Atrioventrikularklappen verursacht. *(Guvenc et al. 2010)*

Der pathophysiologische Mechanismus zur Entstehung des Vorhofflimmerns begründet sich wahrscheinlich auf das Kreisen von Erregungswellen (Reentry). Voraussetzung hierfür ist eine inhomogene Erregbarkeit des Vorhofmyokards. Dehnung und Volumenbelastung führen genau wie zunehmendes Alter zu einer Veränderung der Refraktärzeiten der Vorhofmyozyten. *(Weirich 2001)*

Zumindest für die Entstehung des paroxysmalen Vorhofflimmerns wird auch die fokale Aktivität als Pathomechanismus in Betracht gezogen. Hierbei unterhalten schnell entladende Foci im Bereich der Pulmonalveneneinmündungen das Vorhofflimmern oder agieren als Trigger für Reentry-Mechanismen. Diese Form des Vorhofflimmerns ist einer möglichen kurativen Therapie mit Hochfrequenz-Katheterablation am Besten zugänglich. *(Weirich 2001)* Die Grundpfeiler in der Behandlung des Vorhofflimmerns bilden die antithrombotische, rhythmuserhaltende und frequenzkontrollierende Therapie. *(Hammwöhner et al. 2010)*

1.2.3.2 Vorhofflattern

Beim Vorhofflattern handelt es sich um eine atriale Rhythmusstörung, bei der sehr geordnete Erregungen in einem definierten Erregungskreislauf um elektrisch nicht leitende Strukturen wie Herzklappen, Gefäße und Narben kreisen. Es findet sich eine atriale Frequenz von 200-300 Schlägen/min. Die Inzidenz ist altersabhängig und beträgt 0,1–0,2% der Gesamtbevölkerung. Kreist eine Erregung um die Trikuspidalklappe oder durch den

cavotrikuspidalen Isthmus, so spricht man von typischem Vorhofflattern. Es betrifft 95% aller Patienten mit Vorhofflattern. Alle anderen Formen werden unter dem Begriff des atypischen Vorhofflatterns subsumiert. Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie des Vorhofflatterns zeigt sich häufig wenig effektiv. Zudem kann es unter Gabe von Klasse-I-Antiarrhythmika zu einer 1:1-Überleitung auf die Herzkammer kommen. (Luik et al. 2011)

Zumindest für typisches Vorhofflattern steht jedoch mit der Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus eine äußerst effektive Behandlungsmethode zur Verfügung. Mit dieser Therapie können 90% der Patienten dauerhaft im Sinusrhythmus gehalten werden. Die Ablationsbehandlung des atypischen Vorhofflatterns ist deutlich komplexer und aufwendiger, zeigt aber ebenfalls gute Langzeitergebnisse. Ebenso wie das Vorhofflimmern oder atriale Tachykardien geht Vorhofflattern mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse einher. Der CHA₂DS₂-VASc-Score sollte für eine Risikostratifizierung herangezogen und über eine antikoagulatorische Behandlung nachgedacht werden. (Luik et al. 2011)

1.2.3.3 Atriale Tachykardien

Bei den atrialen Tachykardien unterscheidet man unifokale von multifokalen Vorhoftachykardien. Bei der unifokalen Vorhoftachykardie handelt es sich um eine regelmäßige Tachykardie auf Vorhofebene, die durch eine monomorphe P-Wellen-Konfiguration und eine zentrifugale Erregungsausbreitung mit einer Frequenz von 100-250/min charakterisiert ist. (Buxton et al. 2006)

Die multifokale Vorhoftachykardie gehört zu den unregelmäßigen Tachykardien und kennzeichnet sich durch das Auftreten mindestens dreier unterschiedlicher P-Wellen-Morphologien und wechselnde Frequenzen. Sie ist häufig mit pulmonalen Grunderkrankungen assoziiert. (Buxton et al. 2006)

Man unterteilt die Vorhoftachykardien des Weiteren in nicht-anhaltende und anhaltende atriale Tachykardien. Die nicht-anhaltende atriale Tachykardie ist durch das Aufeinanderfolgen mindestens dreier supraventrikulärer Extrasystolen mit einer Gesamtdauer <30 s definiert. Die anhaltende atriale Tachykardie ist durch eine Gesamtdauer ≥30 s festgesetzt. Die Behandlung atrialer Tachykardien besteht aus antithrombotischer, medikamentös antiarrhythmischer oder einer ablativen Therapie.

1.2.3.4 AV-Reentrytachykardien

AVRT entstehen bei Vorliegen akzessorischer Leitungsbahnen zwischen Vorhof und Ventrikel. Dann tragen sowohl der AV-Knoten als auch eine akzessorische Leitungsbahn zur Aufrechterhaltung einer kreisenden Erregung bei. Diese entstehen wenn AV-Knoten und akzessorische Bahn in unterschiedlichen Richtungen erregt werden, zum Beispiel durch eine ventrikuläre Extrasystole. *(Leiderhuber et al. 2010)* Die akzessorische Leitungsbahn kann antegrad, retrograd oder bidirektional leitend sein. Agiert die akzessorische Leitungsbahn als Bypass des AV-Knotens und leitet die atrialen Erregungen ohne Verzögerung an die Ventrikel weiter, so kann sich im Oberflächen-EKG eine Präexzitation manifestieren. Führt eine akzessorische Leitungsbahn zur Präexzitation der Ventrikel und Tachykardieepisoden, so liegt ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) vor. *(Hammwöhner et al. 2010)* AVRT sind gewöhnlich nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Gefährlich wird ein WPW-Syndrom in Kombination mit einem Vorhofflimmern, da so eine ungebremste Überleitung der atrialen Flimmerfrequenz auf die Kammer stattfindet. Es besteht die Gefahr des Kammerflimmerns. *(Leiderhuber et al. 2010)* Die Reentrytachykardie kann pharmakologisch entweder am AV-Knoten oder an der akzessorischen Leitungsbahn unterbrochen werden. Insbesondere bei symptomatischen Patienten sollte auch eine frühzeitige Katheterablation der akzessorischen Leitungsbahn erfolgen. *(Hammwöhner et al. 2010)* Sie ist dringend indiziert, wenn der Patient gleichzeitig an einem WPW-Syndrom und Vorhofflimmern erkrankt ist. *(Leiderhuber et al. 2010)*

1.2.3.5 AV-Knoten-Reentrytachykardien

Bei der AVNRT finden sich innerhalb des AV-Knotens zwei Leitungsbahnen mit unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeit. *(Leiderhuber et al. 2010)* Etwa 20% aller Menschen verfügen über diese anatomische Besonderheit. *(Schwab et al. 2005)* Die schnelle Leitungsbahn (fast pathway) leitet schnell und ist lange refraktär. Die langsame Leitungsbahn (slow pathway) leitet sehr langsam und hat eine kurze Refraktärzeit. Man unterscheidet Slow-fast-Tachykardien (95%) von Fast-Slow-Tachykardien. Bei der AVNRT kommt es durch Reentry im Bereich des AV-Knotens zu stabilen kreisenden Erregungen. *(Leiderhuber et al. 2010)* Während der Tachykardie werden Vorhöfe und Kammern nahezu simultan erregt. *(Hammwöhner et al. 2010)* AVNRT haben in der Regel eine Frequenz von 150-220/min. *(Schwab et al. 2005)* Bei einer rein medikamentösen Therapie kommt es dennoch zu einer Rezidivrate von 50% innerhalb von fünf Jahren. Mittel der Wahl ist somit eine Katheterablation des slow pathway. Sie birgt das Risiko der iatrogenen Induktion eines

kompletten AV-Blocks. Die Rezidivraten nach Katheterablation liegen bei ca. 3-7%.
(*Hammwöhner et al. 2010*)

1.2.4 Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Zu den tachykarden ventrikulären Rhythmusstörungen zählen mono-, pleo- und polymorphe ventrikuläre Tachykardien (VT) sowie das Kammerflimmern. Eine VT ist definiert als eine breitkomplexige Tachykardie, die mindestens 3 konsekutive Schläge lang mit einer Herzfrequenz von ≥ 100 bis 350/min besteht. (*Stellbrink 2005*) Ein Kammerkomplex wird ab einer Dauer des QRS-Komplex ≥ 120 ms als breit bezeichnet. (*Trappe 2010*) Von einer anhaltenden VT spricht man bei einer Tachykardiedauer von ≥ 30 s, von einer nicht-anhaltenden VT entsprechend bei einer Dauer < 30 s. (*Stellbrink 2005; Buxton et al. 2006*) Bei der monomorphen VT ist jeder QRS-Komplex identisch konfiguriert, bei der pleomorphen VT tritt der QRS-Komplex in mindestens 2 unterschiedlichen Erscheinungsformen auf, bei der polymorphen VT ändert sich die Morphe von Herzschlag zu Herzschlag. (*Steffel et al. 2011*) Der Mehrzahl der Fälle von ventrikulären Tachykardien liegt eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde. Bei der Entstehung spielen die fokale Autonomie und kreisende Erregungen eine maßgebliche Rolle. (*Schwab et al. 2005*) Die schwerwiegendste Folge einer ventrikulären Tachyarrhythmie ist der plötzliche Herztod. (*Trappe 2011*)

Jede anhaltende VT ist eine Notfallsituation und erfordert bei hämodynamischer Instabilität des Patienten eine unmittelbare elektrische Kardioversion. Bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen kann ein intravenöser Therapieversuch mit Amiodaron unternommen werden. Bei stattgehabter VT ist insbesondere im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung die Indikation zur sekundärprophylaktischen Versorgung mittels implantierbarem Cardioverter-Defibrillator (ICD) zu prüfen. (*Hammwöhner et al. 2010*) Als adjuvante Maßnahmen kommen eine medikamentöse Therapie und eine Katheterablation in Frage. (*Hammwöhner et al. 2010*)

Treten bei einer Kammerarrhythmie Frequenzen von > 350 /min auf, so spricht man von Kammerflimmern. (*Steffel et al. 2011*) Aufgrund der sehr schnellen, unkoordinierten Kontraktion des Herzens wirft es kein Blut mehr aus. Es kommt zu einem funktionellen Herz-Kreislaufstillstand mit sofortiger Bewusstlosigkeit. Als Therapie sollten umgehend Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation ergriffen werden. (*Leiderhuber et al. 2010*)

1.3 Arrhythmien bei pulmonaler Hypertonie

In den vergangenen Jahren wurde beobachtet, dass die PH mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen vergesellschaftet ist. (*Ghofrani et al. 2010*) Trotz spärlicher Datenlage und heterogenen Zahlen standen vor allem supraventrikuläre Tachyarrhythmien im wissenschaftlichen Fokus. In Studien konnte eine erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern, Vorhofflattern und AVNRT nachgewiesen werden. (*Thomas et al. 1969; Tongers et al. 2007; Ruiz-Cano et al. 2011; Olsson et al. 2012; Rottlaender et al. 2012*) Das Auftreten einer SVT war im Großteil der Fälle mit einer deutlichen klinischen Verschlechterung und zunehmender Rechtsherzinsuffizienz assoziiert. (*Tongers et al. 2007; Ruiz-Cano et al. 2011; Olsson et al. 2012; Rottlaender et al. 2012*) Dies ist auf die weggefallene Unterstützung des Vorhofs zur Kammerfüllung bei vorbestehender gestörter Ventrikelfunktion zurückzuführen. (*Ruiz-Cano et al. 2011*) Bereits *Thomas et al.* stellten 1969 die Hypothese auf, dass das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei chronischen Lungenerkrankungen zu einer prognostischen Verschlechterung führt. (*Thomas et al. 1969*) Dies bestätigte sich in der neueren Zeit. Der klinische Verlauf des Patienten hängt entscheidend davon ab, ob eine Konversion in den Sinusrhythmus gelingt oder nicht. (*Tongers et al. 2007*) Während Patienten mit transienten Phasen einer supraventrikulären Tachyarrhythmie die gleichen Überlebensraten aufweisen wie Patienten ohne Arrhythmie-Ereignis, kommt es unter permanentem Vorhofflimmern zu einer Steigerung der Mortalität. (*Olsson et al. 2012*) Somit sollte der Erhalt bzw. die Wiederherstellung des Sinusrhythmus als wichtiges Therapieziel in der PH-Behandlung definiert werden. (*Ghofrani et al. 2010*) Eine Konversion in den Sinusrhythmus gelingt bei einem Großteil der Fälle und geht in der Regel mit einer symptomatischen Besserung einher. (*Ruiz-Cano et al. 2011; Olsson et al. 2012*) Aufgrund der langen zeitlichen Latenz (ca. 5 Jahre) zwischen Diagnose der PH und Auftreten erster Arrhythmien wird vermutet, dass Herzrhythmusstörungen Ausdruck einer länger bestehenden, manifesten PH sind. (*Ruiz-Cano et al. 2011*)

In einem Ratten-Modell, in dem PH durch das Alkaloid Monokrotalin verursacht wurde, konnte eine erhöhte Prävalenz von Kammerflimmern gezeigt werden. (*Umar et al. 2012*) *Benoist et al.* untersuchten die Zusammenhänge zwischen einem durch PH provoziertem Rechtsherzversagen und einem gesteigerten Auftreten von Herzrhythmusstörungen an der Ratte. Sie konnten ähnliche Mechanismen, wie bereits vor Längerem bei der Linksherzinsuffizienz beobachtet wurde, als proarrhythmogene Faktoren identifizieren. Möglicherweise könnte eine entsprechende Therapie auch im rechten Herzen wirksam sein. (*Benoist et al. 2012*) *Folino et al.* machten die Beobachtung, dass ein Anstieg des

pulmonalarteriellen Drucks bei einer gleichzeitigen Erniedrigung der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels zu einer Steigerung der sympathischen Aktivität führt und dadurch Proarrhythmien bewirkt. (Folino et al. 2003)

Abschließend soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass keinesfalls alle Studien ein erhöhtes Auftreten von Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit PH nachweisen konnten. Die Studie von Sulica et al. zeigte im Gegenteil, dass trotz hochgradig eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion die Inzidenz von Arrhythmien nicht gesteigert war. (Sulica et al. 2009)

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Studie waren:

- Die Evaluation der Prävalenz und Art von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unter Alltagsbedingungen.
- Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Arrhythmien im 72-Stunden-Langzeit-EKG und laborchemisch, echokardiographisch oder invasiv mittels Rechtsherzkatheter erhobenen Befunden.

3 Methodik und Statistik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Studie. Diese wurde in der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II in Zusammenarbeit mit der Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik I am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, durchgeführt.

3.1 Untersuchungskollektiv

Im Zeitraum von Juli 2012 bis Februar 2013 wurden jeweils an zwei Tagen pro Woche insgesamt 362 Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie konsekutiv auf das Vorliegen bereits diagnostizierter Herzrhythmusstörungen untersucht. Hierzu wurden Arztbriefe analysiert und bestehende Rhythmusstörungen registriert. Diejenigen Patienten, bei denen bis dato keine Arrhythmien bekannt waren, kamen als Studienteilnehmer in Frage. Insgesamt partizipierten 101 Personen an der vorliegenden Studie. Ihre Rekrutierung erfolgte konsekutiv und fand im Rahmen einer Visite in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie statt. Bei allen Patienten lag eine manifeste pulmonale Hypertonie vor. Gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology wurde die Diagnose durch einen in Ruhe vorliegenden

mittleren Pulmonalarteriendruck (mPAP) ≥ 25 mmHg definiert. (Galie et al. 2009) Als Ausschlusskriterium galt im Gegenzug das Vorliegen einer latenten pulmonalen Hypertonie, festgelegt durch einen mPAP-Wert < 20 mmHg in Ruhe und > 30 mmHg unter Belastung. (Olschewski et al. 2007)

Die vorliegende Studie wurde gemäß den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ und in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki durchgeführt. (Weltärztebund 1964) Alle Patienten nahmen freiwillig teil und gaben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Information ihr schriftliches Einverständnis. Das Studienvorhaben wurde von der lokalen Ethikkommission in schriftlicher Form genehmigt. (Aktenzeichen 32/12)

3.2 Durchführung

Beim gesamten Studienkollektiv erfolgte die Aufzeichnung eines 72-Stunden-Langzeit-EKGs unter häuslichen Bedingungen. Zusätzlich wurden laborchemische und echokardiographische Daten ausgewertet. Dabei handelte es sich um Parameter aus Untersuchungen, die routinemäßig aus klinischen Gründen erhoben wurden. Falls im Zeitraum bis maximal 6 Monate vor der Langzeit-EKG-Anlage eine invasive Diagnostik mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte, wurden auch diese Daten im Rahmen der Studie berücksichtigt.

3.2.1 72-Stunden-Langzeit-EKG

Allen Studienteilnehmern wurde durch Personal der kardiologischen Ambulanz der Langzeit-EKG-Digitalrekorder CardioMem[®] CM 3000 der Firma Getemed AG angelegt. Hierzu wurden fünf Einweg-Klebeelektroden nach einem festen Schema am Thorax des Patienten angebracht. Die Elektroden wurden wie folgt angeordnet (vgl. Abb.1):

- weiße Elektrode (Kanal 1-): oberer, rechter Rand des Brustbeins
- rote Elektrode (Kanal 1+): vordere Axillarlinie in Höhe der sechsten Rippe
- schwarze Elektrode (Kanal 2-): oberer linker Rand des Brustbeins
- braune Elektrode (Kanal 2+): linke Medioklavikularlinie in Höhe der sechsten Rippe
- grüne Elektrode (Erdung): unterer rechter Brustkorbrand

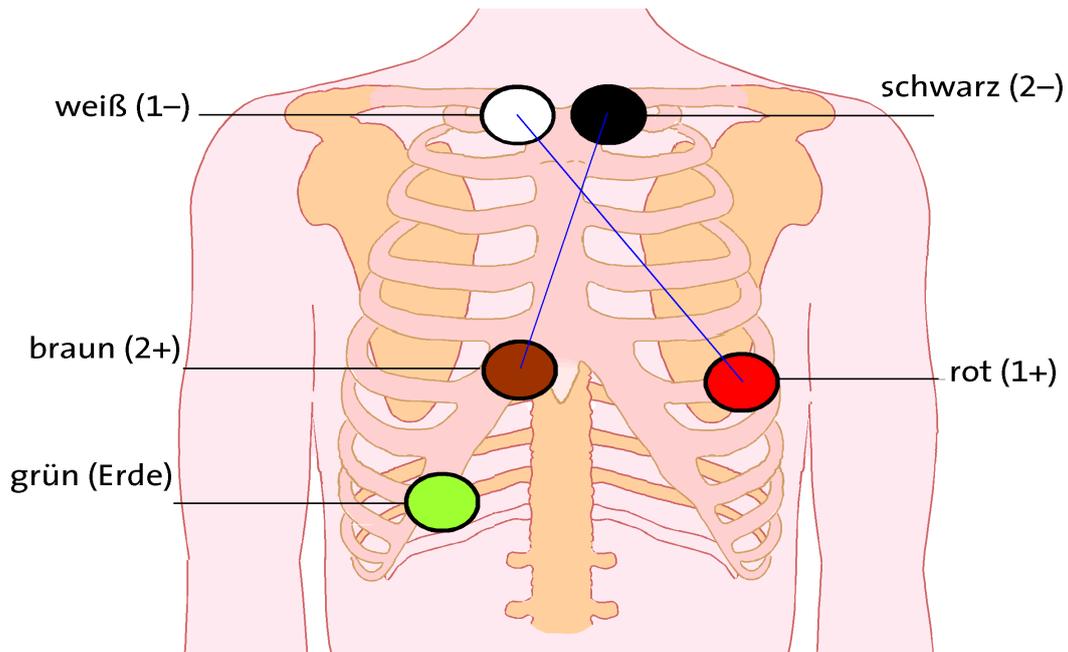


Abbildung 1: Anordnung der Elektroden des EKG-Rekorders (freundlich überlassen von Getemed AG ©)

Anschließend wurden die Patientendaten mittels der Computersoftware CardioDay[®] vom PC auf eine Speicherkarte transferiert.

Das Screenshot zeigt das Fenster 'Patientendaten' der Software CardioDay. Die Eingabefelder sind wie folgt ausgefüllt:

- ID-Nummer: []
- Name: []
- Vorname: []
- Anschrift: []
- Tel. Nummer: []
- Geburtsdatum: 01.01.1900
- Versicherung: []
- Versicherungs-Nr.: []
- Überwiesen von: []
- Indikation: []
- Medikation: []
- Bemerkungen: []

Zusätzliche Informationen:

- Geschlecht: weiblich (unausgewählt), männlich (ausgewählt)
- Schrittmacher: kein SM (ausgewählt)
- Bearbeitet von: []
- Geräteauswahl: CM3000 (ausgewählt), CM2000 (Dockingstation), CM2000 (OmniDrive)

Buttons: Optionen, Abbrechen, OK

Abbildung 2: Computersoftware CardioDay[®] zur Übertragung der Patientendaten auf einen Speicherchip (freundlich überlassen von Getemed AG ©)

Als nächster Schritt wurden der Chip und eine Batterie in das Langzeit-EKG-Gerät eingelegt.



Abbildung 3: Einlage von Batterie und Chip in den Digitalrekorder CardioMem® CM 3000 (freundlich überlassen von Getemed AG ©)

Der betriebsbereite Rekorder wurde nun über ein Kabel mit den Elektroden konnektiert.



Abbildung 4: Verbindung des Rekorders mit dem Patientenkabel (freundlich überlassen von Getemed AG ©)

Nach Starten der Aufzeichnung erfolgte die Ableitung eines 2-Kanal-EKGs über 72 Stunden unter häuslichen Bedingungen. Während dieses Zeitraums dokumentierten die Patienten ihre Aktivität auf einem Aktivitätsbogen bzw. Beschwerdeprotokoll. Die Aufzeichnung wurde nach 72 Stunden automatisch gestoppt. Danach wurde das Gerät durch den Studienteilnehmer selbst abgenommen und in einem zuvor ausgehändigten frankierten, gepolsterten Päckchen auf dem Postweg an die Ambulanz für pulmonale Hypertonie zurückgeschickt. Mithilfe der Analysesoftware CardioDay® erfolgte anschließend die Auswertung der Aufzeichnung am PC

durch Ärzte der Elektrophysiologie der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen. Für die Interpretation wurden die erhobenen Befunde mit der dokumentierten Aktivität des Patienten in Bezug gesetzt. Im Rahmen der Analyse wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- Herzfrequenz (minimale, mittlere, maximale Herzfrequenz)
- Herzfrequenzprofil
- Herzfrequenzvariabilität:
 - Standardabweichung aller gemessenen NN-Werte (SDNN)
 - Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle, die über 5 Minuten ermittelt wurde (SDANN)
 - Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (rmSSD)
 - Prozentsatz der NN-Intervalle in 24 Stunden, die um mehr als 50 ms vom unmittelbar vorhergehenden NN-Intervall abweichen (pNN50)
- Grundrhythmus
- zirkadiane Rhythmik
- Anzahl der ventrikulären Extrasystolen (VES)
- Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen (SVES)
- Art von Arrhythmien (unterteilt in klinisch irrelevante und klinisch relevante)
- Anzahl und Dauer der Arrhythmieepisoden
- Aufzeichnungsdauer

Hierbei wurden potentiell vital bedrohliche und/oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen als klinisch relevante Arrhythmien definiert. Nicht therapiebedürftige Arrhythmien wurden als klinisch irrelevant eingestuft.

3.2.2 Laborparameter

Bei allen Studienteilnehmern wurde vor Anlegen des Langzeit-EKGs ein Routinelabor durchgeführt. Hiervon wurden folgende laborchemische Parameter in die statistische Auswertung miteinbezogen:

- Natrium
- Kalium
- Magnesium
- Kalzium

- C-reaktives Protein (CRP)
- Gesamtbilirubin
- Kreatinin
- Harnsäure
- B-Typ natriuretisches Peptid (BNP)

3.2.3 Echokardiographie

Alle Studienteilnehmer erhielten eine echokardiographische Untersuchung mit besonderer Betrachtung des rechten Herzens. Die nachfolgenden Messwerte wurden in unserer statistischen Datenanalyse berücksichtigt:

- systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)
- Länge, Breite und Fläche des rechten Atriums (RA) (gemessen im Vier-Kammer-Blick)
- Durchmesser des rechten Ventrikels (RV) (gemessen im Vier-Kammer-Blick)
- Durchmesser des linken Vorhofs (LA) (gemessen parasternal in der langen Achse)
- enddiastolische Größe des linken Ventrikels (LV) (gemessen parasternal in der langen Achse)
- rechtsventrikuläre Funktion (tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), S', Tei-Index)
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)
- Septumkinetik
- atemsynchroner Kollaps der unteren Hohlvene
- Vitien

3.2.4 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Bei 56 Studienteilnehmern erfolgte in dem Zeitraum bis maximal 6 Monate vor der Langzeit-EKG-Anlage eine invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter. Von der Ruhemessung wurden folgende Messwerte für die statistische Auswertung berücksichtigt:

- Herzfrequenz (HF)
- mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)
- pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP)
- zentraler Venendruck (ZVD)
- systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

- pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)
- Herzindex (CI)
- systemischer Blutdruck (RR)
- pulmonalarterieller Blutdruck (PA-Druck)
- venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)

3.3 Statistik – Datenauswertung

Zur Datenerfassung wurden die einzelnen Messwerte patientenweise in einer Tabelle aufgelistet. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung der Computersoftware IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 21. Zur Darstellung der deskriptiven Statistik wurden für normalverteilte Parameter Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) ermittelt, für nichtnormalverteilte Variablen Median \pm Interquartilenintervall (IQA). Die Signifikanzprüfung der erhobenen Parameter erfolgte mittels T-Test bei normalverteilten Daten bzw. mittels Mann-Whitney-U-Test bei nichtnormalverteilten Daten. Hierbei zeigte ein p-Wert $<0,05$ ein statistisch signifikantes Ergebnis an. Die Darstellung der Werte erfolgte hier mit Mittelwert und 95% Konfidenzintervall.

4 Ergebnisse

An den Rekrutierungstagen wurden konsekutiv alle ambulanten PH-Patienten auf vorbekannte Herzrhythmusstörungen gescreent. Hierbei wurden die Daten von insgesamt 362 Patienten untersucht. Bei 80 Personen (22,1%) lagen bereits im Vorfeld diagnostizierte Arrhythmien vor. Sie kamen als Studienteilnehmer nicht in Frage. Bei den restlichen 282 Patienten waren bis dahin keine Herzrhythmusstörung bekannt. Von diesen erklärten sich insgesamt 101 Patienten bereit, an der vorliegenden Studie teilzunehmen und wurden mit 72-Stunden-Langzeit-EKGs untersucht. Bei 9 Patienten kam es aufgrund technischer Defekte zu fehlerhaften EKG-Aufzeichnungen, sodass sie von der Datenanalyse ausgeschlossen wurden. Die 92 verbliebenen Patienten bilden die Grundlage der statistischen Auswertung.

4.1 Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv war im Mittel 61,2 Jahre alt. 66 Patienten (71,7%) waren weiblich, 26 (28,3%) männlich. Die Art der PH wurde gemäß der Dana-Point-Klassifikation von 2008 eingeteilt. Die Studienteilnehmer waren 33 IPAH- (35,9%), 21 APAH- (22,8%), 10 LDPH- (10,9%), 26 CTEPH- (28,3%) und 2 Patienten mit PH im Rahmen von multifaktoriellen Mechanismen (2,2%). Die Verteilung des Studienkollektivs auf die unterschiedlichen Ätiologien der PH ist in der folgenden Abbildung nochmals veranschaulicht:

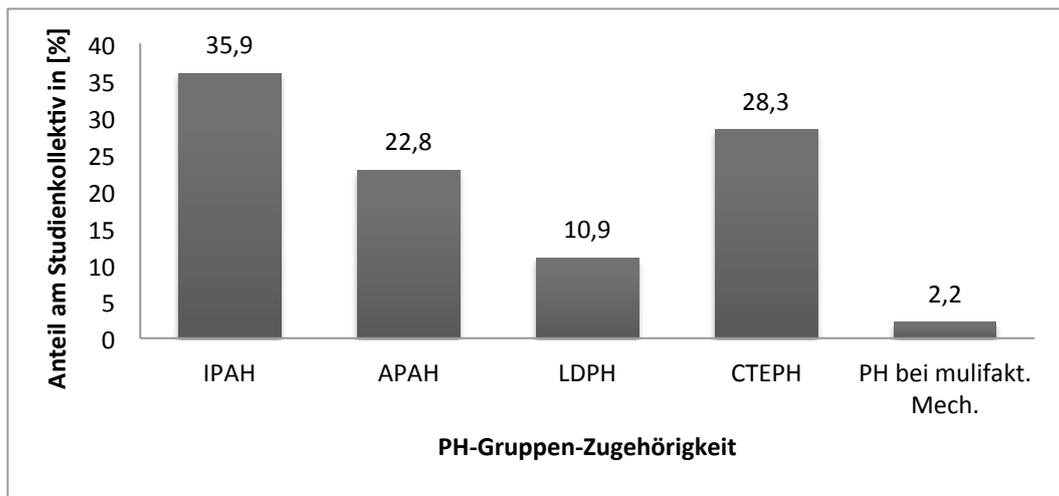


Abbildung 5: Verteilung des Studienkollektivs auf die PH-Arten (Dana-Point-Klassifikation 2008)
PH bei multifakt. Mech. = PH bei multifaktoriellen Mechanismen

Die 21 APAH-Patienten verteilten sich folgendermaßen auf die entsprechenden Subgruppen: 10 APAH assoziiert mit Kollagenose bzw. rheumatoider Arthritis (10,9%), 2 APAH assoziiert mit HIV (2,2%), 4 mit portopulmonaler Hypertonie (4,3%), 5 mit APAH bei kongenitalem Vitium (5,4%). 2 der 5 APAH-Patienten mit angeborenem Herzfehler hatten ein Eisenmenger-Syndrom (2,2%).

Von den 26 Studienteilnehmern mit CTEPH unterzogen sich 10 (10,9%) im Vorfeld der Langzeit-EKG-Untersuchung einer pulmonalen Endarteriektomie. Die restlichen 16 CTEPH-Patienten (17,4%) waren inoperabel oder lehnten eine chirurgische Therapie ab. Die Operabilität wurde mittels Ventilations-Perfusionsszintigraphie und Pulmonalisangiographie überprüft.

17 Patienten (18,5%) standen bei der Langzeit-EKG-Untersuchung unter antiarrhythmischer Therapie. Davon nahmen 14,1% der Studienteilnehmer (n=13: 3 IPAH, 2 APAH, 2 LDPH, 5 CTEPH, 1 PH bei multifaktoriellen Mechanismen) zur Therapie einer arteriellen Hypertonie bzw. einer koronaren Herzerkrankung Betablocker (Gruppe 2 nach der Vaughan-Williams-Klassifikation) ein. 2 Patienten (2,2%) standen unter Therapie mit Kalziumantagonisten mit

antiarrhythmischer Wirkung (Gruppe 4 nach der Vaughan-Williams-Klassifikation). Beide litten an IPAH, erfüllten die Responder-Kriterien und wurden mit Kalziumantagonisten behandelt. 2 Patienten (2,2%; 1 CTEPH, 1 LDPH) nahmen Digitalis-Präparate (Gruppe 5 nach der Vaughan-Williams-Klassifikation) ein. Bei 21 Patienten (22,8%) fand sich ein ACE-Hemmer in der Medikation.

Zur Therapie der PH nahmen 68 Patienten (73,9%) Phosphodiesterase-5-Inhibitoren ein. 37 (40,2%) wurden mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, 9 (9,8%) mit Prostanoiden therapiert. 3 Studienteilnehmer (3,3%) nahmen Riociguat, 2 Imatinib (2,2%). Bei 12 Patienten (13,0%) wurde die PH mit Kalzium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ therapiert. 36 Patienten (39,1%) erhielten eine Kombinationstherapie. Davon war mit 19 Fällen (20,7%) die Kombination aus Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten am häufigsten.

Die Frage nach Palpitationen bejahten 33 Patienten (35,9%). 59 (64,1%) waren frei von kardialen Beschwerden. Bei 11 Patienten (12,0%) war eine koronare Herzkrankheit (KHK) bekannt. Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgte gemäß den Kriterien der New York Heart Association (NYHA). Das Patientenkollektiv verteilte sich wie folgt: 3 NYHA I (3,3%), 24 NYHA II (26,1%), 60 NYHA III (65,2%), 5 NYHA IV (5,4%). Die Studienteilnehmer legten im Mittel 355 (\pm 140) Meter Wegstrecke im 6-minute-walk zurück. Die Patientencharakteristika sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

		Anzahl	Anteil [%]
Geschlecht	weiblich	66	71,7%
Antiarrhythmika (nach Vaughan Williams)	keine	75	81,5%
	Gruppe 2	13	14,1%
	Gruppe 4	2	2,2%
	Gruppe 5	2	2,2%
PH-Medikation	PDE-Inhibitoren	68	73,9%
	ETA	37	40,2%
	Prostanoide	9	9,8%
	Riociguat	3	3,3%
	Imatinib	2	2,2%
	Kalzium-Antagonisten	12	13,0%
Symptomatik (Palpitationen)	ja	33	35,9%
NYHA-Klasse	I	3	3,3%
	II	24	26,1%
	III	60	65,2%
	IV	5	5,4%

Tabelle 2: Charakteristika des Studienkollektivs

PDE-Inhibitoren = Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, ETA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist

4.2 72-Stunden-Langzeit-EKG

Die Aufzeichnungsdauer des Langzeit-EKGs betrug im Mittel 3849 Minuten, dies entspricht 64 Stunden und 9 Minuten. Bei 65 Patienten (70,7%) erfolgte eine vollständige EKG-Ableitung über 72 Stunden. Bei den restlichen 27 Studienteilnehmern (29,3%) verkürzte sich die EKG-Aufzeichnung aus technischen oder patientenbezogenen Gründen (z.B. vorzeitiges Ablösen von Elektroden, verfrühte Abnahme durch den Patienten).

4.2.1 Grundrhythmus und Herzfrequenzverhalten

Die Herzfrequenz der Patienten bewegte sich in folgendem Bereich: Die minimale Herzfrequenz betrug im Mittel 56/min, die mittlere Herzfrequenz lag bei 76/min und die maximale Herzfrequenz bei 124/min. Dabei zeigte sich das Herzfrequenz-Profil bei insgesamt 10 Patienten (10,9%) eingeschränkt. Bei 81 (88,0%) war es physiologisch. Bei einem Studienteilnehmer konnte das Herzfrequenzprofil aufgrund von Vorhofflattern nicht beurteilt werden. Die Herzfrequenzvariabilität wies folgende Werte auf: Die SDNN lag im Mittel bei 137 ms, die SDANN bei 116 ms. Der Median der rmSSD betrug 57 ms. Auf die pNN50 entfielen im Mittel 7%. Zur genaueren Betrachtung sind die Werte in folgender Tabelle dargestellt:

	Mittelwert/Median	Normalwerte
min. HF [/min]	56 (± 11)	≥ 60
mittlere HF [/min]	76 (± 11)	75
max. HF [/min]	125 (± 20)	≤ 100
SDNN [ms]	138 (± 48)	141 (± 39)
SDANN [ms]	116 (± 44)	127 (± 35)
rmSSD [ms]	57 [± 58]	27 (± 12)
pNN50 [%]	7 [± 14]	*

Tabelle 3: Studienergebnisse für Herzfrequenz und – variabilität (dargestellt in MW (\pm SD) bzw. Median [\pm IQA]) im Vergleich zu den Normalwerten (Buxton et al. 2006)

* in der derzeitigen Fachliteratur existiert kein Normalwert für die pNN50

91 der 92 Patienten des Studienkollektivs zeigten als Grundrhythmus einen im Mittel normofrequenten Sinusrhythmus. Bei einem Teilnehmer wurde erstmalig Vorhofflattern als Grundrhythmus diagnostiziert. Das Vorhofflattern bestand über den gesamten 72-stündigen

Ableitungs-Zeitraum. Von den Patienten mit Sinusrhythmus war bei 83 (90,2%) eine zirkadiane Rhythmik vorhanden. Bei 8 Studienteilnehmern (8,7 %) war die Tagesrhythmik aufgehoben.

4.2.2 Klinisch relevante Herzrhythmusstörungen

Während der EKG-Aufzeichnung waren insgesamt 75 Patienten (81,5%) frei von klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen. Besonders hervorzuheben ist, dass bei insgesamt 17 der 92 untersuchten Patienten (18,5%) behandlungsbedürftige und bis dato nicht bekannte Herzrhythmusstörungen dokumentiert werden konnten. Acht der 17 betroffenen Studienteilnehmer (47,1%) waren unter den Rhythmusstörungen asymptomatisch.

Die Arten der Arrhythmien verteilten sich wie folgt: Mit einem Anteil von 13,0% (n=12) stellten die nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien die größte Gruppe dar. Sie dauerten zwischen 3 und 10 aufeinanderfolgende Schläge. Bei 3 Patienten (3,3%) trat ein intermittierender AV-Block III° mit Pausen zwischen 2,2 s und 5,5, s tagsüber auf. Jeweils ein Patient des Studienkollektivs (1,1%) zeigte einen AV-Block II° Typ Mobitz und ein Vorhofflattern.

	klinisch relevante Herzrhythmusstörungen				
	nicht-anhaltende VT	AV-Block III°	AV-Block II° Typ Mobitz	Vorhofflattern	gesamt
Anzahl	12	3	1	1	17
Anteil [%]	13,0%	3,3%	1,1%	1,1%	18,5%

Tabelle 4: klinisch relevante Herzrhythmusstörungen
VT = ventrikuläre Tachykardie

Bei 3 der betroffenen Patienten (3,3%) traten die Herzrhythmusstörungen erst in den letzten 24 Stunden der EKG-Aufzeichnung in Erscheinung. Somit wurden deren Pathologien erst aufgrund der 72-stündigen Dauer des Langzeit-EKGs identifiziert. Hierbei handelte es sich in allen Fällen um nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien.

Die klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen kamen vor allem bei Patienten mit APAH und CTEPH vor: Von den 17 Patienten mit klinisch relevanten, neu diagnostizierten

Arrhythmien gehörten jeweils 7 (41,2%) zur Gruppe der APAH bzw. der CTEPH, 2 (11,8%) waren IPAH-Patienten und eine Patientin (5,9%) litt an einer PH bei multifaktoriellen Mechanismen. Von den LDPH-Patienten wies keiner relevante Arrhythmien auf. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Arrhythmie-Patienten auf die unterschiedlichen Ätiologien der PH:

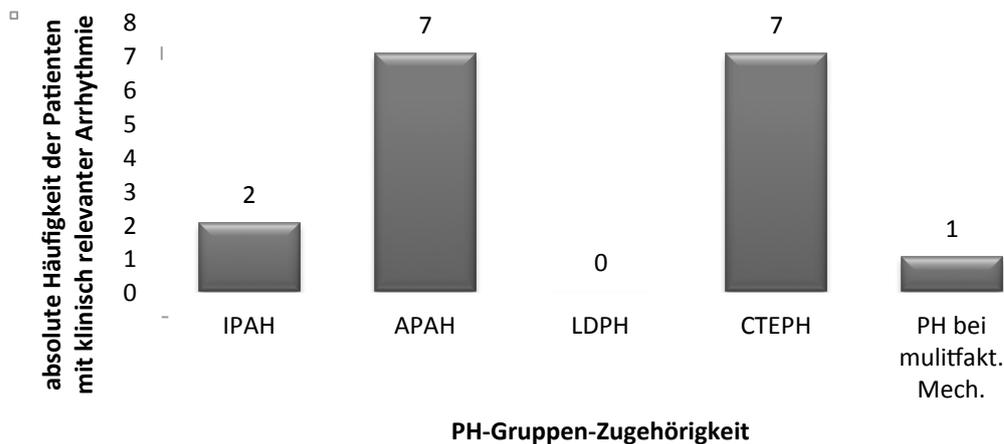


Abbildung 6: Verteilung der klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen auf die unterschiedlichen PH-Ätiologien, *PH bei multifakt. Mech.* = *PH bei multifaktoriellen Mechanismen*

Bei den 7 betroffenen APAH-Patienten trat die PH in 2 Fällen im Rahmen einer portopulmonalen Hypertonie, in 2 weiteren Fällen bei Eisenmenger-Reaktion im Rahmen eines kongenitalen Vitiums und in 3 Fällen im Zusammenhang mit Kollagenose bzw. einer rheumatoiden Arthritis auf.

4.2.3 Klinisch irrelevante Arrhythmien

Bei allen Patienten konnten klinisch irrelevante, nicht behandlungsbedürftige Rhythmusstörungen beobachtet werden. Auch die 17 Patienten mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen zeigten koinzidentuell klinisch nicht relevante Arrhythmien. Im Gesamtkollektiv war die intermittierende Sinustachykardie mit 46,7% (n=43) am häufigsten zu verzeichnen. Die Aufzeichnungsdauer der intermittierenden Sinustachykardie reichte von 30 Minuten bis 46 Stunden. Bei 38 Patienten (41,3%) ließ sich bezüglich des Auftretens der intermittierenden Sinustachykardie ein Zusammenhang zu körperlicher bzw. psychischer Aktivität finden. Bei 5 Patienten konnte anamnestisch kein eindeutiger Zusammenhang zu physischer oder psychischer Aktivität festgestellt werden. Eine nicht-anhaltende atriale Tachykardie fand sich bei 43,5% des Studienkollektivs (n=40). Bei einer Patientin trat eine

anhaltende atriale Tachykardie mit einer Dauer von 54 s auf. Bei ebenfalls einem Patienten fand sich ein frequenzabhängiger Schenkelblock.

Bei 82 Patienten (89,1%) zeigten sich vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen (im Mittel 58 VES, davon keine Bigemini oder Couplets). Bei 90 Studienteilnehmern (97,8%) wurden supraventrikuläre Extrasystolen (im Mittel 69) mit kompensatorischen Pausen <3 s beobachtet.

	klinisch irrelevante Herzrhythmusstörungen						
	intermittierende Sinustachykardie	nicht-anhaltende atriale Tachykardie	anhaltende atriale Tachykardie	frequenzabhängiger Schenkelblock	ventrikuläre Extrasystolen	supraventrikuläre Extrasystolen	gesamt
Anzahl	43	40	1	1	82	90	92
Anteil [%]	46,7%	43,5%	1,1%	1,1%	89,1%	97,8	100,0%

Tabelle 5: klinisch irrelevante Herzrhythmusstörungen

4.3 Laborparameter

Jeder Patient erhielt eine venöse Routineblutentnahme. Zu Studienzwecken wurden folgende Laborparameter eingesehen: das Natrium lag im Mittel bei 141,24 mmol/l, das Kalium bei 4,10 mmol/l, das Magnesium bei 0,80 mmol/l, das Kalzium bei 2,33 mmol/l. Das CRP lag im Mittel im Bereich von 5,17 mg/l, das Gesamtbilirubin bei 0,64 mg/dl, das Kreatinin im Serum bei 0,96 mg/dl und der Harnsäure-Spiegel bei 6,54 mg/dl. Das BNP lag im Mittel bei 111,46 pg/ml. Die Werte sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Mittelwert	Normalwert
Natrium [mmol/l]	141,24 ($\pm 2,79$)	135-145
Kalium [mmol/l]	4,10 ($\pm 0,45$)	3,5-5,0
Magnesium [mmol/l]	0,80 ($\pm 0,11$)	0,7-1,05
Kalzium [mmol/l]	2,33 ($\pm 0,13$)	2,0-2,6
CRP [mg/l]	5,17 ($\pm 6,40$)	$\leq 1,0$
Gesamtbilirubin [mg/dl]	0,64 ($\pm 0,30$)	$\leq 1,0$
Kreatinin [mg/dl]	0,96 ($\pm 0,25$)	$\leq 1,2$
Harnsäure [mg/dl]	6,54 ($\pm 1,94$)	$\leq 5,7$
BNP [pg/ml]	111,46 ($\pm 140,51$)	≤ 76

Tabelle 6: Studienergebnisse für Laborparameter (dargestellt in MW (\pm SD)) im Vergleich zu Normalwerten (Quelle: Normalwerte nach Hersteller Siemens Healthcare)

4.4 Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Die Studienpopulation wies dabei im Mittel einen systolischen pulmonalarteriellen Druck von 63 mmHg auf. Der rechte Vorhof war im Mittel 42 mm breit und 49 mm lang. Seine Fläche betrug durchschnittlich 19 cm². Der Durchmesser des rechten Ventrikels wurde basal im Mittel bei 39 mm gemessen. Das linke Atrium war durchschnittlich 30 mm groß. Der linke Ventrikel wurde enddiastolisch im Mittel bei 45 mm gemessen. Bei den Rechtsherz-Parametern wurden folgende Werte gemessen: TAPSE 21 mm, S' 13,10 cm/s und Tei 0,48. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag im Mittel bei 68%. Die beschriebenen Ergebnisse sind in folgender Tabelle veranschaulicht:

	Mittelwert	Normalwert
sPAP [mmHg]	63 (\pm 26)	<36
RA Breite [mm]	42 (\pm 8)	\leq 44
RA Länge [mm]	49 (\pm 8)	\leq 53
RA Fläche [cm ²]	19 (\pm 6)	\leq 18
RV Diameter [mm]	39 (\pm 7)	\leq 42
LA [mm]	30 (\pm 9)	< 40
LV enddiastolisch [mm]	45 (\pm 5)	<60
TAPSE [mm]	21 (\pm 5)	\geq 16
S' [cm/s]	13,10 (\pm 3,14)	\geq 10
Tei	0,48 (\pm 0,24)	\leq 0,4
LV-EF [%]	68 (\pm 9)	\geq 50

Tabelle 7: Studienergebnisse für rechtsatriale und -ventrikuläre Dimension und Funktion (dargestellt in MW (\pm SD)) im Vergleich zu den Normalwerten (Buxton et al. 2006; Lang et al. 2006; Buck et al. 2009; Leschke et al. 2009; Rudski et al. 2010; McMurray et al. 2012)

Zudem wiesen 37 Patienten (40,2%) eine paradoxe Septumkinetik auf. Bei 52,2% (n=48) war die Septumkinetik physiologisch. In 7 Fällen wurde sie nicht beurteilt. Ein atemsynchroner Kollaps der V. cava inf. (VCI) zeigte sich in 84,8% der Fälle (n=78). Bei 11 Patienten (12,0%) fehlte der atemsynchrone VCI-Kollaps. In 3 Fällen wurden keine Angaben dazu getroffen. Bei 84,8% des Studienkollektivs (n=78) zeigte sich echokardiographisch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Bei 41 Patienten (44,6%) war diese leichtgradig ausgeprägt, bei 26 (28,3%) mittelgradig und bei 11 (12,0%) schwergradig. Eine Pulmonalklappeninsuffizienz konnte in 47,8% der Fälle (n=44) festgestellt werden. Diese war bei 27,2% (n=25) leichtgradig, bei 13,0% (n=12) mittelgradig und bei 7,6% (n=7) schwergradig. In 19,6% der Fälle (n=18) lag eine Mitralklappeninsuffizienz vor. Diese zeigte bei 16 Patienten (17,4%) eine leichtgradige und bei 2 Teilnehmern (2,2%) eine mittelgradige Ausprägung. Zuletzt zeigte sich in 7,6% der Fälle (n=7) eine Aortenklappeninsuffizienz. Bei 4 Patienten (4,3%) manifestierte sich diese in leichtgradiger, bei drei (3,3%) in mittelgradiger Form. Andere Vitien wurden mit den angewandten Untersuchungsmethoden nicht detektiert. Die folgende Tabelle stellt die beschriebenen Ergebnisse dar:

	Anzahl	Anteil [%]
paradoxe Septumkinetik	37	43,5%
fehlender VCI-Kollaps	11	12,4%
Trikuspidalinsuffizienz	78	84,8%
Pulmonalinsuffizienz	44	47,8%
Mitralinsuffizienz	18	19,6%
Aorteninsuffizienz	7	7,6%

Tabelle 8: Septumkinetik, VCI-Kollaps, Vitien

4.5 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Bei 56 der 92 Patienten wurde im Zeitraum bis maximal 6 Monate vor dem Langzeit-EKG eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Herzfrequenz lag hierbei im Mittel bei 72/min. Der mittlere pulmonalarterielle Druck wurde im Durchschnitt bei 41 mmHg, der Wedge-Druck bei 8 mmHg und der zentrale Venendruck bei 5 mmHg bestimmt. Der systemische Gefäßwiderstand lag im Mittel bei $1318 \text{ dyn s cm}^{-5}$, der pulmonalvaskuläre Widerstand bei $566 \text{ dyn s cm}^{-5}$. Der Herzindex betrug mittelwertig 3 l/min/m^2 . Zudem wurde im Mittel ein systemischer Blutdruck von 126 mmHg systolisch zu 68 mmHg diastolisch und ein pulmonalarterieller Druck von 70 mmHg systolisch zu 24 mmHg diastolisch gemessen. Die venöse Sauerstoffsättigung lag im Mittel bei 67,74%. Die ermittelten Messwerte sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

	Mittelwert	Normalwert
HF [/min]	72 (\pm 13)	60-100
mPAP [mmHg]	41 (\pm 12)	\leq 21
PCWP [mmHg]	8 (\pm 3)	\leq 12
ZVD [mmHg]	5 (\pm 4)	\leq 8
SVR [dyn s cm ⁻⁵]	1318 (\pm 490)	<300
PVR [dyn s cm ⁻⁵]	566 (\pm 318)	<200
CI [l/min/m ²]	2,76 (\pm 0,76)	2,8–4,2
RR syst. [mmHg]	126 (\pm 19)	120-129
RR diast. [mmHg]	68 (\pm 13)	80-84
PA-Druck syst. [mmHg]	70 (\pm 21)	\leq 30
PA-Druck diast.[mmHg]	24 (\pm 9)	\leq 15
SvO ₂ [%]	67,74 (\pm 7,56)	75

Tabelle 9: Studienergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung (dargestellt in MW (\pm SD)) im Vergleich zu den Normalwerten (Leschke et al. 2009; Rosenkranz et al. 2011)
syst. = systolisch, diast. = diastolisch

4.6 Rhythmusstörungen im Kontext zu anderen Parametern

Im folgenden Kapitel wird der Zusammenhang des Auftretens klinisch relevanter Herzrhythmusstörungen zu anderen Messwerten dargestellt:

Wie bereits erwähnt traten die klinisch relevanten Arrhythmien vor allem bei Patienten mit APAH und CTEPH auf. Bezogen auf die PH-Ätiologie litten folglich 33,3% der APAH- (n=7) und 26,9% der CTEPH-Patienten (n=7) an klinisch relevanten Rhythmusstörungen. Dahingegen wiesen nur 6,1% der IPAH- (n=2) und keiner der Patienten mit LDPH klinisch relevante Arrhythmien auf. Einer von zwei Studienteilnehmern mit PH bei multifaktoriellen Mechanismen war von klinisch relevanten Rhythmusstörungen betroffen. Der beschriebene Zusammenhang wird in der untenstehenden Abbildung noch einmal dargestellt:

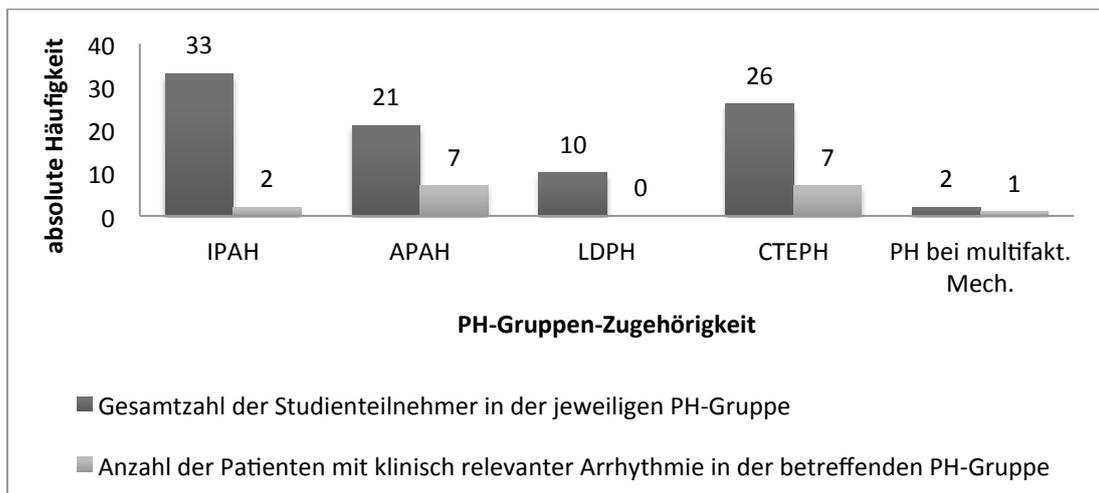


Abbildung 7: Verteilung des Gesamtkollektivs und der Patienten mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen auf die PH-Arten (Darstellung als absolute Häufigkeiten)
PH bei multifakt. Mech. = PH bei multifaktoriellen Mechanismen

Die Patienten mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen unterschieden sich weder in ihrem Alter noch in ihrer NYHA-Klasse signifikant von den Studienteilnehmern ohne klinisch relevante Arrhythmien. Die Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien legten mit durchschnittlich 324 (256-392) m eine wesentlich kürzere Strecke im 6-minute-walk-test zurück als die Studienteilnehmer ohne klinisch relevante Arrhythmien. Diese erreichten im Mittel 362 (328-396) m ($p=0,333$). Im Bezug auf die SDNN wiesen die Patienten mit klinisch relevanter Arrhythmie mit im Mittel 129 (103-155) ms geringere Werte auf als die Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmie (139 (128-151) ms, $p=0,440$).

Patienten mit klinisch relevanten Rhythmusstörungen zeigten statistisch signifikant höhere BNP-Werte als Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmien. Bei den Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien lag das BNP im Mittel bei 198,47 (79,11-317,83) pg/ml, wohingegen Studienteilnehmer ohne klinisch relevante Rhythmusstörungen Werte von 91,73 (68,17–115,30) pg/ml aufwiesen ($p=0,04$). In der folgenden Abbildung ist die Signifikanz des Unterschiedes der BNP-Höhe zwischen Patienten mit und ohne klinisch relevante Herzrhythmusstörungen verdeutlicht:

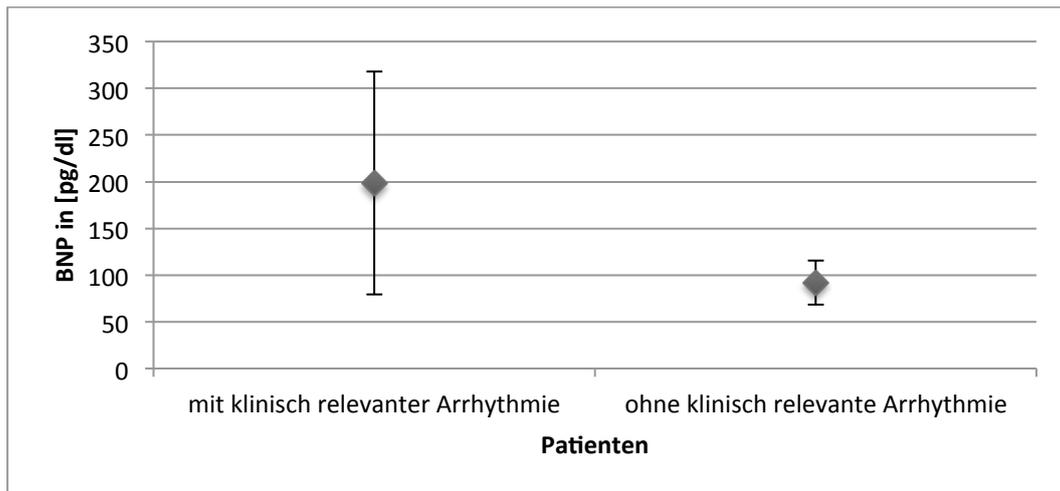


Abbildung 8: Gegenüberstellung der BNP-Werte der Patienten mit und ohne klinisch relevante Arrhythmie (Darstellung der Mittelwerte und des 95%-Konfidenzintervalls)

Die ebenfalls erhobenen Laborwerte für Natrium, Kalium, Magnesium, CRP, Gesamtbilirubin, Harnsäure und Kreatinin unterschieden sich bei den Patienten mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen nicht statistisch signifikant. Die Kalzium-Werte waren mit durchschnittlich 2,28 (2,19-2,36) mmol/l bei den Patienten mit klinisch relevanter Arrhythmie statistisch signifikant niedriger als bei dem Kollektiv ohne klinisch relevante Rhythmusstörungen, das Kalziumwerte von 2,35 (2,32-2,37) mmol/l aufwies. Dieser Unterschied ist jedoch als nicht klinisch relevant zu bezeichnen.

Hinsichtlich des echokardiographisch gemessenen sPAPs lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Das Studienkollektiv mit klinisch relevanten Rhythmusstörungen zeigte mit einer durchschnittlichen Fläche von 21 (15–26) cm² tendenziell größere rechte Atrien als die Gruppe frei von klinisch relevanten Arrhythmien. Diese wies eine mittlere rechtsatriale Fläche von 19 (17–20) cm² vor. Ebenso verhielt es sich bei dem rechtsventrikulären Diameter. Auch dieser war bei den Arrhythmie-Patienten mit 42 (37–47) mm im Mittel tendenziell größer als bei denen ohne (39 (36–41) mm). Obwohl die TAPSE zwischen beiden Gruppen grenzwertig signifikant differierte (p=0,095), können die Unterschiede nicht als klinisch relevant angesehen werden: Bei Studienteilnehmern mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen zeigten sich hier Werte um 19 (17-22) mm, bei denjenigen ohne klinisch relevante Arrhythmien im Bereich von 21 (19–22) mm. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien differierte nicht statistisch signifikant von denen ohne klinisch relevante Herzrhythmusstörungen.

Bezüglich der mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung ermittelten Werte zeigten sich folgende Ergebnisse: Der zentralvenöse Druck verhielt sich in beiden Gruppen gleich. Auch der pulmonalvaskuläre Widerstand wich bei Patienten mit und ohne klinisch relevante

Arrhythmien nicht signifikant voneinander ab. Der Herzindex war bei den Patienten mit klinisch relevanten Rhythmusstörungen nicht signifikant niedriger ($p=0,184$). Bei diesen Patienten betrug er durchschnittlich $2,47$ ($2,03-2,91$) $l/min/m^2$, bei den Patienten ohne klinisch relevante Rhythmusstörungen lag er im Mittel bei $2,82$ ($2,59-3,06$) $l/min/m^2$. Auch die gemessene venöse Sauerstoffsättigung war bei den Studienteilnehmern mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu den Patienten ohne klinisch relevante Rhythmusstörungen grenzwertig signifikant niedriger ($p=0,158$). Sie lag bei den Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien im Mittel bei $64,67$ ($58,85-70,49$)%, bei denjenigen ohne klinisch relevante Herzrhythmusstörungen bei durchschnittlich $68,41$ ($66,23-70,59$)%. In der nachfolgenden Tabelle sind o.g. Werte noch einmal veranschaulicht:

	Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien	Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmien	p-Werte
Alter [Jahre]	63,3 (57,0-69,6)	60,3 (56,9-63,7)	0,366
NYHA-Klasse	III (II-III)	III (III-III)	0,788
6-mwt [m]	324 (256-392)	361 (328-396)	0,333
SDNN [ms]	129 (103-155)	139 (128-151)	0,440
BNP [pg/ml]	198,47 (79,11-317,83)	91,73 (68,17-115,30)	0,004
Natrium [mmol/l]	140,47 (138,98-141,96)	141,41 (140,78-142,05)	0,210
Kalium [mmol/l]	4,05 (3,82-4,27)	4,10 (4,00-4,21)	0,648
Magnesium [mmol/l]	0,78 (0,63-0,93)	0,80 (0,75-0,84)	0,769
Kalzium [mmol/l]	2,28 (2,19-2,36)	2,35 (2,32-2,37)	0,047
CRP [mg/l]	4,79 (2,32-7,26)	5,26 (3,71-6,81)	0,787
Gesamtbilirubin [mg/dl]	0,76 (0,59-0,96)	0,61 (0,55-0,68)	0,082
Kreatinin [mg/dl]	1,03 (0,87-1,19)	0,95 (0,89-1,00)	0,240
Harnsäure [mg/dl]	6,58 (5,71-7,45)	6,53 (6,07-6,99)	0,926
sPAP [mmHg]	67 (50-84)	65 (55-74)	0,578
RA Fläche [cm ²]	21 (15-26)	19 (17-20)	0,364
RV Diameter [mm]	42 (37-47)	39 (36-41)	0,144
TAPSE [mm]	19 (17-22)	21 (19-22)	0,095
LV-EF [%]	66 (62-71)	69 (67-71)	0,266
ZVD [mmHg]	5 (2-8)	5 (3-6)	0,786
PVR [dyn s cm ⁻⁵]	672 (318-1026)	542 (463-622)	0,247
CI [l/min/m ²]	2,47 (2,03-2,91)	2,82 (2,59-3,06)	0,184
SvO ₂ [%]	64,67 (58,85-70,49)	68,41 (66,23-70,59)	0,158

Tabelle 10: Darstellung des statistischen Zusammenhangs unterschiedlicher Messvariablen und dem Auftreten klinisch relevanter Herzrhythmusstörungen (Darstellung der MW (95% Konfidenzintervall)) (fett hervorgehoben wurden Parameter mit signifikanten Unterschieden)

6-mwt = 6-minute-walk-test

4.7 Klinisch relevante Rhythmusstörungen und ihre Therapie

Bei insgesamt 17 der untersuchten Patienten zeigten sich klinisch relevante Rhythmusstörungen, die eine Behandlung nötig machten: Ein Patient zeigte Vorhofflattern. Dieses wurde mit einer Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus therapiert. Bei 2 Patienten mit AV-Block III° erfolgte eine Schrittmacher-Implantation. Bei dem dritten Patienten mit intermittierendem AV-Block III° wurde die vorbestehende Betablocker-Therapie abgesetzt. Im Verlaufskontroll-EKG war kein AV-Block mehr nachweisbar. Aus diesem Grund wurde in diesem Fall auf die Implantation eines Herzschrittmachers verzichtet. Die Patientin mit AV-Block II° Typ Mobitz lehnte die von uns empfohlene Schrittmacher-Therapie ab. Bei den 12 Patienten mit nicht-anhaltender VT wurde bei den 7 betroffenen Patienten mit klinischer Symptomatik eine Betablocker-Therapie initiiert.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Langzeit-EKG-Untersuchung unter Alltagsbedingungen

Bereits seit den 1970er Jahren gilt das Langzeit-EKG als etabliertes, nicht-invasives Untersuchungsverfahren. Das Langzeit-EKG ermöglicht eine ortsunabhängige EKG-Ableitung über längere Zeiträume und bei voller körperlicher Aktivität. Dadurch können Arrhythmien quantifiziert und das zirkadiane Verhalten von Herzfrequenz und -rhythmus unter Alltagsbedingungen beschrieben werden. (*Brandes et al. 2008*) Insbesondere bei Patienten mit nur gelegentlichen Symptomen verfügt das Langzeit-EKG über einen enormen diagnostischen Stellenwert. (*Dziubinski 2011*)

Zur Untersuchung des Herzrhythmus bei Patienten mit PH existieren bisher nur Studien mit seriellen EKGs. Aus diesem Grund führten wir eine prospektive Studie durch, bei der 92 PH-Patienten mit einem Langzeit-EKG unter ambulanten Bedingungen auf das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen untersucht wurden.

Tongers et al. führten im Zeitraum von 1998 bis 2003 eine retrospektive Studie durch, in der die Daten von 231 Patienten analysiert wurden. Die Diagnose eines Vorhofflimmerns oder –flatterns wurde anhand eines 12-Kanal-Oberflächen-EKGs gestellt. Zum Nachweis einer AVNRT erfolgte eine elektrophysiologische Untersuchung. Keiner der Patienten trug ein Gerät zur lückenlosen Aufzeichnung des Herzrhythmus. (*Tongers et al. 2007*)

Olsson et al. führten zur Prävalenz supraventrikulärer Arrhythmien bei PH von 2005 bis 2010 eine prospektive Studie durch. Auch hier wurden Vorhofflimmern und Vorhofflattern anhand eines 12-Kanal-Oberflächen-EKGs diagnostiziert. (*Olsson et al. 2012*)

Ebenso untersuchten *Ruiz-Cano et al.* im Zeitraum zwischen 1995 und 2008 in einem retrospektiven Studiendesign die Prävalenz supraventrikulärer Arrhythmien bei PH. Zur Diagnosestellung wurden medizinische Unterlagen gesichtet. Ob es sich dabei um Oberflächen- oder Langzeit-EKGs handelte, geht aus dem betreffenden Artikel nicht hervor. (*Ruiz-Cano et al. 2011*)

Auch *Rottlaender et al.* führten von 2006 bis 2010 eine retrospektive Studie durch. Hierbei wurde die Diagnose des Vorhofflimmerns anhand vorliegender Oberflächen-EKGs gestellt. (*Rottlaender et al. 2012*)

Zusammenfassend stellt die vorliegende Studie die erste prospektive Arbeit dar, bei der die Prävalenz von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit PH mittels Langzeit-EKG untersucht wurde.

5.1.2 72-Stunden-Langzeit-EKG

Im Gegensatz zum herkömmlichen 12-Kanal-Oberflächen-EKG ermöglicht das von Norman J. Holter in den 60er Jahren entwickelte Langzeit-EKG zwar keine exakte Lokalisation einer Rhythmusstörung, gewährt aber die Beobachtung des Herzrhythmus über einen längeren Zeitraum und somit die Detektion paroxysmal auftretender Arrhythmien. (*Romero 2013; Su et al. 2013*) In der klinischen Praxis kommen hierbei vor allem Langzeit-EKGs mit einer Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden zur Anwendung. Bereits 1990 belegten *Bass et al.* die Notwendigkeit einer deutlich längeren EKG-Aufzeichnungsdauer: In ihrer Studie traten 12 von 26 detektierten Arrhythmien erst nach einer EKG-Aufzeichnungsdauer von über 24 Stunden auf, 3 davon am dritten Aufzeichnungstag. (*Bass et al. 1990*) Eine dreitägige EKG-Ableitung ist mit einem höheren Maß an Unannehmlichkeiten für die Patienten verbunden. Einige unserer Studienteilnehmer beklagten Hautirritationen durch die Klebeelektroden. In einigen Fällen lösten sich Elektroden oder Kabel auch vorzeitig ab. Dieser Sachverhalt spiegelt sich in der reduzierten Ableitungszeit von im Mittel nur 64 Stunden und 9 Minuten wider. Dennoch fand bei 70,7% der Patienten (n=65) eine vollständige 72-stündige EKG-Ableitung statt. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine EKG-Ableitung über 72 Stunden als sinnvoll: 3 der 17 gefundenen klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (17,6%) traten erst in den letzten 24 Stunden der 72-stündigen Aufzeichnungsdauer auf und wären bei einer kürzeren Aufzeichnungsdauer nicht detektiert worden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Prävalenz und Art der Herzrhythmusstörungen

In der vorliegenden Studie untersuchten wir ein Kollektiv von 92 PH-Patienten auf das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen und stellten bei insgesamt 17 Studienteilnehmern (18,5%) erstmals die Diagnose einer klinisch relevanten Arrhythmie. In vorausgehenden Studien, in denen nur das Auftreten supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen untersucht wurde, kamen diese Arrhythmien mit einer Häufigkeit von 9,9–31,1% vor. (*Tongers et al. 2007; Ruiz-Cano et al. 2011; Olsson et al. 2012; Rottlaender et al. 2012*) Bemerkenswert an der vorliegenden Studie ist der Anteil an ventrikulären Herzrhythmusstörungen, welcher in anderen Studien bisher nicht gesehen wurde. Bei den gefundenen Arrhythmien handelte es sich in 12 Fällen (71,0%) um nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien.

Insgesamt gibt es nur wenige Daten zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit PH. Eine bisher nur als Poster veröffentlichte Studie von *Sulica et al.* untersuchte 33 Patienten mit einer PAH. Dabei zeigten sich im Mittel 45 VES pro Stunde und eine sehr geringe Inzidenz an ventrikulären Tachykardien (im Mittel 0,01 ventrikuläre Ereignisse pro Stunde). (*Sulica et al. 2009*) Eine Untersuchung von *Hoeper et al.* zur Ursache der Reanimationspflichtigkeit bei PH-Patienten fand in 10 von 132 Patienten (7,6%) eine ventrikuläre Tachykardie als Ursache. (*Hoeper et al. 2002*) *Umar et al.* zeigten am Rattenmodell eine erhöhte Prävalenz nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien. Durch Injektion von Monokrotalin wurde bei den Tieren eine PH erzeugt. In der Folge trat eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion auf. Mit einer Latenz von 5 bis 6 Tagen starben die Ratten an ventrikulären Tachykardien, welche in Kammerflimmern degenerierten. Die Autoren konnten zeigen, dass frühe Nachdepolarisationen (EAD) für die Entstehung der VTs ursächlich waren. (*Umar et al. 2012*)

Die hohe Prävalenz an Herzrhythmusstörungen ventrikulärer Genese ist klinisch relevant. Das Rechtsherzversagen und der plötzliche Herztod sind die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. (*Humbert et al. 2010*) Ventrikuläre Tachykardien können die hohe Rate an plötzlichem Herztod bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mitverursachen.

Zur Therapie von Rhythmusstörungen bei PH empfehlen die ACC/AHA/ESC-Leitlinien aus dem Jahre 2006 (Absatz PH) ein individualisiertes Vorgehen bei asymptomatischen Arrhythmien. Hinweise für den Nutzen einer prophylaktischen medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei asymptomatischen Patienten liegen derzeit nicht vor. Aufgrund fehlender proarrhythmischer Nebenwirkungen werden Betablocker bei

symptomatischen Patienten empfohlen. (*Zipes et al. 2006*) Demzufolge wurde bei den 7 symptomatischen der insgesamt 12 Patienten mit nicht-anhaltender VT eine Betablocker-Therapie begonnen.

Während *Olsson et al.*, *Tongers et al.*, *Rottlaender et al.* und *Ruiz-Cano et al.* mit Häufigkeiten von 9,9–31,1% hohe Fallzahlen an klinisch relevanten supraventrikulären Tachyarrhythmien konstatierten, fanden wir in nur einem Fall Vorhofflattern (1,1%). (*Tongers et al. 2007*; *Ruiz-Cano et al. 2011*; *Olsson et al. 2012*; *Rottlaender et al. 2012*) Vorhofflimmern trat bei keinem unserer 92 Patienten auf. Das Auftreten von Vorhofflattern und Vorhofflimmern ging in allen durchgeführten Studien mit einer klinischen Verschlechterung einher und machte eine Steigerung der PH-Medikation notwendig. (*Tongers et al. 2007*; *Ruiz-Cano et al. 2011*; *Olsson et al. 2012*; *Rottlaender et al. 2012*) Gemäß den Autoren der Studien stellt der Erhalt bzw. die Wiederherstellung des Sinusrhythmus ein wichtiges Therapieziel dar. (*Tongers et al. 2007*; *Ruiz-Cano et al. 2011*; *Olsson et al. 2012*) Zur Konversion in den Sinusrhythmus wurde in der vorliegenden Studie bei dem Patienten mit Vorhofflattern eine erfolgreiche Ablation durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 3 Patienten (3,3%) erstmalig eine intermittierender AV-Block III° gesehen, bei einer Patientin wurde ein AV-Block II° Typ Mobitz (1,1%) registriert. Derzeit existieren keine wissenschaftlichen Daten zu AV-Blockierungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Im Rahmen der „Reykjavik-Studie“ führten *Kojic et al.* zwischen 1967 und 1991 eine Untersuchung zur Prävalenz von AV-Blocks III° an einer repräsentativen Gesamtheit von 18912 gesunden Personen durch und fanden eine Häufigkeit von 0,04% (n=11). (*Kojic et al. 1999*) *Manolio et al.* untersuchten 1372 Gesunde mittels 24-Stunden-Langzeit-EKG auf das Vorliegen von Arrhythmien. Bei 8 Personen (0,6%) wurde ein AV-Block II° Typ Mobitz registriert. (*Manolio et al. 1994*) Im Vergleich zu der in den beiden genannten Arbeiten untersuchten Gesamtpopulation zeigte die vorliegende Studie mehr dritt- und zweitgradige AV-Blockierungen im PH-Kollektiv. Zur Therapie der 4 gefundenen AV-Blocks wurden 2 Patienten mit Schrittmachern versorgt.

Zusätzlich fanden sich in der vorliegenden Arbeit klinisch irrelevante Arrhythmien mit einer Prävalenz von 100,0% (n=92). Unsere Ergebnisse ähneln denen einer von *Thomas et al.* im Jahr 1969 durchgeführten Studie über Herzrhythmusstörungen bei pulmonaler Herzerkrankung. (*Thomas et al. 1969*) Bei der vorliegenden Arbeit traten mit 46,7% (n=43) intermittierende Sinustachykardien (mit einer Dauer zwischen 30 Minuten und 46 Stunden) besonders häufig auf. *Thomas et al.* fassten ihr Ergebnis zum Auftreten intermittierender Sinustachykardien zwar nicht in Zahlen, stellten aber fest, dass es ein häufiger Begleiter

chronisch-pulmonaler Erkrankungen zu sein scheint. (Thomas et al. 1969) Eine Erklärung hierfür ist unter anderem, dass das Herzzeitvolumen im fortgeschrittenen Stadium einer chronischen Rechtsherzbelastung, wie sie bei der PH vorliegt, durch eine Frequenzsteigerung aufrechterhalten wird. Diese imponiert klinisch meist als Sinustachykardie. (Steiner et al. 2009) Daraus ergibt sich zum einen ein gesteigerter myokardialer Sauerstoffbedarf. Riecker et al. konnten außerdem nachweisen, dass eine Zunahme der Herzfrequenz über eine Erhöhung der Kammersteifigkeit zu einer diastolischen Funktionsstörung führt. (Riecker et al.)

Zusammenfassend zeigt unsere Studie mit einer Prävalenz von 18,5% ein gehäuftes Auftreten klinisch relevanter Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. 71,0% der gefundenen klinisch relevanten Arrhythmien waren ventrikulärer Genese. Solch eine hohe Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien wurde in der vorliegenden Studie erstmalig gesehen.

5.2.2 PH-Ätiologien

Wie bereits oben erwähnt, fanden wir bei 17 Studienteilnehmern (18,5%) klinisch relevante Arrhythmien. Aufgegliedert nach den Ätiologien stellt die PH bei multifaktoriellen Mechanismen mit einem Arrhythmie-Patienten bei insgesamt zwei Studienteilnehmern (50,0%) formal die am stärksten betroffene Gruppe dar. Aufgrund der geringen Fallzahl ist diese Aussage jedoch klinisch nicht relevant. Wichtiger ist die Erkenntnis, dass 33,3% der APAH- (n=7), 26,9% der CTEPH- (n=7) und 6,1% der IPAH-Patienten (n=2) von Herzrhythmusstörungen betroffen waren. Bei den Patienten mit LDPH wurde keine Herzrhythmusstörung detektiert. Ähnlich unseren Ergebnissen zeigte sich in den Studien von Olsson et al. und Tongers et al. das APAH-Kollektiv mit 26,6% (n=17) und 18,6% (n=8) am stärksten betroffen. (Tongers et al. 2007; Olsson et al. 2012) Bei Tongers et al. traten die zweitmeisten Rhythmusstörungen in der Gruppe der CTEPH auf, die drittmeisten bei den IPAH-Patienten. (Tongers et al. 2007) Bei Olsson et al. war das Verhältnis umgekehrt. (Olsson et al. 2012) Patienten mit LDPH oder PH bei multifaktoriellen Mechanismen wurden in keine der beiden genannten Studien miteingeschlossen. Rottlaender et al. zeigten hingegen in ihrer Untersuchung zur Prävalenz von Vorhofflimmern bei pulmonaler Hypertonie eine geringe Häufigkeit inmitten der Gruppe der LDPH. (Rottlaender et al. 2012) Diese Erkenntnis deckt sich mit unserem Studienergebnis. Die LDPH zeigt in der Mehrzahl der Fälle eine weniger stark beeinträchtigte pulmonale Hämodynamik. Dies äußert sich unter anderem in nur gering erhöhten Pulmonalisdrücken, einem normalen Herzzeitvolumen und einem nur leicht erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand. (Chaouat et al. 2008; Hoeper et al. 2010)

Schlüsselt man die Gruppe der APAH-Patienten weiter auf, so ergeben sich folgende Entitäten: In den Studien von Tongers et al. und Olsson et al. zeigte sich die Subgruppe der

PH bei angeborenem Herzfehler am stärksten betroffen. (*Tongers et al. 2007; Olsson et al. 2012*) Auch wir fanden bei zwei von fünf Patienten mit kongenitalem Vitium (40,0%) therapiewürdige Herzrhythmusstörungen. Beide betroffenen Patienten hatten ein Eisenmenger-Syndrom. Nachgewiesenermaßen stellt der plötzliche Herztod die häufigste Todesursache bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom dar. (*Semizel et al. 2008*) Neben rechtsventrikulärer Hypertrophie gilt das Auftreten von Herzrhythmusstörungen als negativer prognostischer Faktor. (*Cantor et al. 1999*) Im Allgemeinen treten bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern häufig ventrikuläre Arrhythmien auf. Diese werden vorwiegend durch folgende Pathomechanismen verursacht: Zum einen durch in Folge von Hypoxie entstandener Myokardfibrose, zum anderen durch hämodynamische Veränderungen, die über eine Ventrikeldilatation zu gesteigerter Wandspannung und dadurch zu elektrischer Inhomogenität führen. (*Cieplucha et al. 2013*) Insofern ist das Auftreten von Rhythmusstörungen in dieser Subgruppe gut erklärbar.

Am zweithäufigsten kamen Herzrhythmusstörungen in den oben genannten Studien bei mit Bindegewebserkrankungen-assoziiierter PH vor. (*Tongers et al. 2007; Olsson et al. 2012*) In unserer Arbeit waren 3 von 10 der Studienteilnehmer aus dieser PH-Subgruppe (30,0%) von Herzrhythmusstörungen betroffen. Myokardfibrose und andere autoimmunologische Mechanismen prädestinieren zur Entstehung unterschiedlicher Arrhythmien bei Patienten mit PH bei Bindegewebserkrankung. (*Patane et al. 2011*) Insbesondere scheint die Prävalenz ventrikulärer Tachykardien bei dieser PH-Subgruppe deutlich höher zu sein als bei anderen. (*Kostis et al. 1988; Rankin et al. 1999*) Dies mag der Grund sein, weshalb auch die mit Bindegewebserkrankungen-assoziierte PH ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod aufweist. (*Patane et al. 2011*)

Am dritthäufigsten traten bei *Tongers et al.* und *Olsson et al.* Arrhythmien in der Subgruppe der portopulmonalen Hypertonie auf. Diese Untergruppe der APAH zeigte sich in unsere Studie mit 2 Arrhythmie-Patienten von insgesamt 4 Patienten (50,0%) am stärksten betroffen. Obwohl bis jetzt keine Studien zur Prävalenz von Arrhythmien bei portopulmonaler Hypertonie unternommen wurden, konnte die Erkrankung mit einer Reihe elektrophysiologischer Veränderungen des Herzens assoziiert werden: So scheint bei portopulmonaler Hypertonie generell eine gesteigerte Herzfrequenz vorzuliegen, die eine chronotrope Inkompetenz nach sich zieht. (*Moller et al. 2013*) Zudem konnten elektrokardiographisch verlängerte QT-Intervalle nachgewiesen werden. (*Ytting et al. 2005*) Diese werden mit dem Auftreten von plötzlichem Herztod und Arrhythmien in Verbindung gebracht. (*Day et al. 1993*)

Unsere Studie lieferte im Bezug auf die Patienten mit HIV-assoziiertes PH (n=2) dasselbe Ergebnis wie die anderen beiden genannten wissenschaftlichen Untersuchungen: Kein Patient wies eine Arrhythmie auf. (*Tongers et al. 2007; Olsson et al. 2012*)

Zusammenfassend verfügen alle genannten Subgruppen über Faktoren, die zur Entstehung kardialer Arrhythmien prädestinieren. Im Einklang zu den anderen Studien stellten auch wir die meisten Arrhythmien in der Gruppe der APAH-Patienten fest. Die in unserer Arbeit gefundene Verteilung auf die einzelnen Subgruppen der APAH stimmt zwar nicht exakt mit den bisherigen Studienergebnissen überein, lässt jedoch klar erkennen, dass bei PH-Patienten mit kongenitalen Vitien, mit Bindegewebserkrankungen und mit portaler Hypertension vermehrt Arrhythmien auftreten. Wie in den anderen genannten Studien zeigte sich auch bei uns in der Untergruppe der HIV-assoziierten PH kein gesteigertes Auftreten von Arrhythmien. Entsprechend den Ergebnissen vorangehender Untersuchungen stellten auch wir eine erhöhte Prävalenz an Arrhythmien bei CTEPH- und IPAH-Patienten fest. Vergleichbar mit den Erkenntnissen von *Rottlaender et al.* konstatieren auch wir, dass LDPH kein Risikofaktor für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen zu sein scheint.

5.2.3 Laborwerte

In der vorliegenden Studie wurden für alle 92 untersuchten Patienten die Laborwerte für BNP, Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium, CRP, Gesamtbilirubin, Kreatinin und Harnsäure registriert. Im Gegensatz zu den anderen laborchemischen Parametern, waren die BNP-Werte der Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien mehr als doppelt so hoch wie bei dem Kollektiv ohne klinisch relevante Rhythmusstörungen (198,47 pg/ml versus 91,73 pg/ml). Sie unterschieden sich statistisch signifikant ($p < 0,05$). Auch *Rottlaender et al.* zeigten signifikante Unterschiede des NT-pro-BNP bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern. (*Rottlaender et al. 2012*) *Olsson et al.* konstatierten, dass in ihrem Patientenkollektiv mit Eintreten von Vorhofflimmern bzw. -flattern die NT-pro-BNP-Werte stark anstiegen. (*Olsson et al. 2012*).

BNP steigt bei einer chronischen Druckbelastung des rechten Ventrikels an. (*Yap et al. 2004*) Studien konnten zeigen, dass die Höhe des BNP u.a. mit dem pulmonalarteriellen Mitteldruck und dem pulmonalvaskulären Widerstand korreliert und somit als Indikator für die Schwere der Erkrankung agiert. (*Nagaya et al. 1998*) Da sich die BNP-Werte der Patienten mit klinisch relevanter Arrhythmie unseres Studienkollektivs als signifikant höher erwiesen als die Werte der ereignisfreien Studienteilnehmer, konnte auch die vorliegende Studie einen Zusammenhang zwischen der Höhe des BNP und dem Auftreten klinisch relevanter Arrhythmien zeigen.

Hoeper et al. zeigten in ihrer Studie zur Reanimationspflichtigkeit bei Patienten mit PH, dass in 50% der Fälle zur Grunderkrankung hinzukommende Infekte zur Entstehung des Herzkreislaufstillstandes beitrugen. (*Hoeper et al. 2002*) Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten klinisch relevanter Herzrhythmusstörungen und der Höhe des CRP wurde in der vorliegenden Studie nicht festgestellt. Ebenso wenig wurde eine Wechselbeziehung zwischen der Höhe der Elektrolyte und dem Auftreten klinisch relevanter Arrhythmien gesehen.

Da die Rechtsherzinsuffizienz mit dem Auftreten einer gestörten Nieren- und Leberfunktion in Verbindung gebracht wird, warfen in der Vergangenheit mehrere Studien die Frage auf, ob Kreatinin, Harnsäure und Bilirubin als Biomarker der rechtsventrikulären Funktion herangezogen werden können. So zeigten *Shah et al.* zum Beispiel, dass erhöhte Kreatinin-Werte mit einer eingeschränkten Hämodynamik einhergingen und bei PAH-Patienten als Prädiktor der Mortalität verstanden werden können. (*Shah et al. 2008*) Andere Arbeiten fanden, dass die Serum-Harnsäure bei erhöhten kardialen Füllungsdrücken anstieg und als Indikator der kardialen Dysfunktion und prognostischer Marker der Krankheitsschwere herangezogen werden kann. (*Hoeper et al. 1999; Nagaya et al. 1999; Bendayan et al. 2003*) *Takeda et al.* lieferten Hinweise darauf, dass erhöhte Bilirubinwerte mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und einem schlechteren Überleben assoziiert waren. (*Takeda et al. 2010*)

In *Rottlaenders* Studie zeigten die Vorhofflimmer-Patienten signifikant höhere Kreatinin-Werte und eine stärkere Einschränkung der Nierenfunktion: 80,0% der Patienten mit Sinusrhythmus hatten eine chronische Niereninsuffizienz >Stadium I. Von den Patienten mit Vorhofflimmern zeigten sogar 95,7% eine chronische Niereninsuffizienz >Stadium I. (*Rottlaender et al. 2012*) In unserem Fall lagen die Kreatinin-Werte der Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien im Normbereich und unterschieden sich nicht statistisch signifikant von den Werten der Studienteilnehmer ohne klinisch relevante Arrhythmien. *Olsson et al.* zeigten zudem, dass erhöhtes Gesamtbilirubin als Risikofaktor für das Auftreten supraventrikulärer Arrhythmien angesehen werden kann. (*Olsson et al. 2012*) In der vorliegenden Studie hatten die Patienten mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Bilirubins. Die in anderen Studien gefundenen Zusammenhänge zwischen erhöhten Kreatinin-, Harnsäure- und Bilirubinwerten und Herzrhythmusstörungen konnten hier nicht gezeigt werden.

Zusammenfassend wiesen alle zum Thema durchgeführten Studien, so auch die vorliegende, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des BNP und dem Auftreten von Arrhythmien nach. Hohe BNP-Werte werden daher als Risikofaktor für das

Vorliegen von Herzrhythmusstörungen angesehen. Da das BNP als Indikator des klinischen Schweregrades der PH agiert, konnte gezeigt werden, dass Arrhythmien vor allem bei fortgeschrittener Krankheitsschwere auftreten. Eine Wechselbeziehung zwischen der Höhe von Serumkreatinin, Harnsäure und Gesamtbilirubin und dem Hervortreten von Rhythmusstörungen konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden.

5.2.4 Echokardiographische Parameter des rechten Ventrikels

In der vorliegenden Arbeit erhielten alle 92 Studienteilnehmer eine echokardiographische Untersuchung. Beim Vergleich der Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien mit den Studienteilnehmern ohne klinisch relevante Herzrhythmusstörungen fiel Folgendes auf: Zwar unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der hämodynamischen Parameter des rechten Ventrikels nicht statistisch signifikant, dennoch war in der Gruppe der Patienten mit klinisch relevanter Arrhythmie eine Tendenz zu einer größeren rechtsatrialen Fläche (21 cm^2 versus 19 cm^2), einem größeren rechtsventrikulären Durchmesser (42 mm versus 39 mm) und einer geringeren TAPSE (19 mm versus 21 mm) erkennbar. Ähnlich unseren Ergebnissen, zeigte sich in der Studie von *Rottlaender et al.* das rechte Atrium bei Vorhofflimmern signifikant größer als bei Patienten ohne Herzrhythmusstörungen (29 cm^2 versus 23 cm^2). Außerdem war die rechtsventrikuläre Funktion (gemessen an der TAPSE) signifikant schlechter (18 mm versus 21 mm). (*Rottlaender et al. 2012*) Da das Vorhofflimmern als biatriale Erkrankung gilt, dürfen veränderte rechtsatriale Parameter jedoch nur als Teilaspekt in seiner Entstehung gewertet werden. Zur Größe des rechten Ventrikels trafen *Rottlaender et al.* keine Aussage. (*Rottlaender et al. 2012*) Im Allgemeinen gibt es aus den restlichen bekannten Studien zu Herzrhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie keine Angaben über die rechtsventrikulären Echoparameter. (*Tongers et al. 2007; Ruiz-Cano et al. 2011; Olsson et al. 2012*) Das Verhalten der rechtsventrikulären Parameter ist jedoch von klinischem Interesse, da sie als prognostisch für den Verlauf der pulmonalen Hypertonie gelten. Insbesondere die TAPSE, als direkter Marker der rechtsventrikulären Funktion, und die Fläche des rechten Vorhofs scheinen einen negativen Therapieverlauf vorherzusagen. (*Bustamante-Labarta et al. 2002; Forfia et al. 2006*)

Bereits seit Langem ist bekannt, dass linksventrikuläre Hypertrophie über eine Vielzahl verschiedener Pathomechanismen arrhythmogen wirkt. (*Vester 2008*) Hierbei spielen unter anderem myokardiale Fibrose, subendokardiale Ischämie und veränderte elektrophysiologische Eigenschaften der hypertrophierten Myozyten, die durch eine gesteigerte sympathische Aktivität des Nervensystems hervorgerufen werden, eine Rolle. (*Lindsay et al. 1999; Vester 2008*)

Für das rechte Herz wurden mittlerweile ähnliche arrhythmogen-wirkende Faktoren identifiziert: So zeigten *Folino et al.* am strukturell veränderten rechten Ventrikel eine gesteigerte sympathische Aktivität mit proarrhythmogenem Potenzial. (*Folino et al. 2003*) *Hong-liang et al.* wiesen verlängerte QT-Intervalle als Ausdruck einer verzögerten kardialen Repolarisation nach. (*Hong-liang et al. 2009*) Auch rechtsventrikuläre myokardiale Ischämie scheint in der Entstehung von Herzrhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie eine Rolle zu spielen. (*Rajdev et al. 2012*) Die Studie von *Umar et al.* zeigte am Rattenmodell bei Monokrotalin-induzierter PH eine kardiale Fibrosierung, welche letztlich über frühe Nachdepolarisationen zu letalen Herzrhythmusstörungen führte. (*Umar et al. 2012*)

5.2.5 Invasiv erhobene Rechtsherz-Parameter

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (mPAP), der rechtsatriale Druck (RAP) und der Herzindex (CI) galten lange Zeit als die drei entscheidenden hämodynamischen Variablen zur Prognoseabschätzung in der PH. (*D'Alonzo et al. 1991*) Dies zeigte sich unter anderem daran, dass auf Grundlage dieser drei Parameter eine erste Prognoseformel für das Überleben von IPAH-Patienten aufgestellt wurde. (*Rich et al. 1987*) Nähere Untersuchungen bewiesen jedoch, dass das Überleben nicht eindeutig mit der Höhe der Pulmonalisdruke korrelierte. (*Sitbon et al. 2002*) Obwohl sich eine erfolgreiche PH-Therapie an der Abnahme des pulmonalarteriellen Druckniveaus bemerkbar machen kann, kann das Absinken des pulmonalarteriellen Mitteldrucks auch Ausdruck einer verschlechterten rechtsventrikulären Funktion sein. Insofern gilt der mPAP aus heutiger Sicht nicht mehr als prognoserelevant. (*Rosenkranz et al. 2011*) Weitere Arbeiten konnten hingegen einen signifikanten Einfluss der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) auf das Überleben der Patienten zeigen. (*Opitz et al. 2005; Nickel et al. 2012*) Deshalb gelten heute folgende hämodynamische Parameter als für die Prognoseabschätzung der PH besonders wichtig: Der rechtsatriale Druck, der pulmonalvaskuläre Widerstand und das Herzzeitvolumen (bzw. der Herzindex oder die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung). (*Ewert et al. 2013*)

Bei insgesamt 56 Patienten unseres Studienkollektivs lagen Daten aus Rechtsherzkatheteruntersuchung vor. Hierbei zeigten sich zwischen Patienten mit und ohne klinisch relevante Rhythmusstörungen keinerlei Unterschiede bezüglich der Pulmonalisdruke und dem zentralvenösen bzw. rechtsatrialen Druck. Die Werte für den Herzindex und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung waren in der Gruppe der Patienten mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen grenzwertig statistisch signifikant niedriger als in dem Kollektiv ohne klinisch relevante Arrhythmien.

Wie wir, konstatierten auch *Tongers et al.* niedrigere Werte für Herzindex und venöse Sauerstoffsättigung auf Seiten der Arrhythmie-Patienten. Im Hinblick auf den mPAP zeigte diese Arbeitsgruppe jedoch für die Arrhythmie-Patienten eine geringere Höhe als bei den arrhythmiefreien Studienteilnehmern. Der RAP hingegen war bei den Patienten mit supraventrikulären Tachykardien merklich höher. (*Tongers et al. 2007*)

Auch *Olsson et al.* zeigten bei den Arrhythmie-Patienten statistisch signifikant niedrigere Werte für Herzindex und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung. Der mPAP und RAP hingegen waren bei dem Kollektiv mit Rhythmusstörungen signifikant höher als bei den Patienten ohne Herzrhythmusstörungen. (*Olsson et al. 2012*)

Ebenso wiesen *Rottlaender et al.* im Bezug auf den Herzindex bei Patienten mit Vorhofflimmern statistisch signifikant niedrigere Werte nach. Die Pulmonaldrücke verhielten sich in den Gruppen mit und ohne Herzrhythmusstörungen gleich. Der RAP hingegen war bei dem Arrhythmie-Kollektiv signifikant höher. (*Rottlaender et al. 2012*)

	vorliegende Studie	Tongers et al.	Olsson et al.	Rottlaender et al.
PAP	–	↓	↑	–
RAP	–	↑	↑	↑
CI	↓	↓	↓	↓
SvO ₂	↓	↓	↓	

Tabelle 11: Vergleich der vorliegenden Studie mit ähnlichen Studien bzgl. PAP, RAP, CI und SvO₂ bei Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien,

- = gleich hoch wie bei Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmien, ↑ = höher als bei Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmien, ↓ = niedriger als bei Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmien, ↑ = statistisch signifikant höher als bei Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmien, ↓ = statistisch signifikant niedriger als bei Patienten ohne klinisch relevante Arrhythmien

Wie Tabelle 11 verdeutlicht, zeigt sich beim Vergleich der genannten Studien das Verhalten des Pulmonalarteriendrucks bei den Arrhythmie-Patienten außerordentlich heterogen. (*Tongers et al. 2007; Olsson et al. 2012; Rottlaender et al. 2012*) Unsere Studie wies diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne klinisch relevante Arrhythmie nach.

Alle zum Thema durchgeführten Studien zeigten auf Seiten der Arrhythmie-Patienten niedrigere Werte für Herzindex und venöse Sauerstoffsättigung. Zusätzlich wiesen alle Studien mit Ausnahme der vorliegenden Arbeit gleichzeitig einen erhöhten RAP auf. (*Tongers et al. 2007; Olsson et al. 2012; Rottlaender et al. 2012*) Die Rechtsherzinsuffizienz ist durch einen Anstieg des RAP auf Werte >9 mmHg und/oder eine Verminderung des Herzindex auf Werte <2,5 l/min/m² definiert. Für die vorliegende Studie, genau so wie für die

restlichen drei genannten Arbeiten, konnte gezeigt werden, dass Arrhythmien primär bei grenzwertig erniedrigtem Herzindex auftraten. (Olschewski et al. 2007) Die Kriterien einer Rechtsherzdekompensation wie zum Beispiel ein Abfall der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung auf Werte $<50\%$ wurden in keiner der Studien erfüllt. (Olschewski et al. 2007) Dennoch zeigte sich in allen Studien zum Thema bei den Arrhythmie-Patienten eine geringere Sauerstoffsättigung.

Zusammenfassend konnte ein gehäuftes Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei kompensierter Rechtsherzinsuffizienz gezeigt werden. Während die Höhe des Pulmonalarteriendrucks nicht mit dem Auftreten von Arrhythmien in Verbindung gebracht werden konnte, korrelierten Herzindex und venöse Sauerstoffsättigung mit der Prävalenz von klinisch relevanten Rhythmusstörungen. Bezüglich des RAP konnten wir keinen Zusammenhang zu dem Auftreten klinisch relevanter Arrhythmien zeigen.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Abschließend ist die vorliegende Arbeit die erste prospektive Studie, bei der das Auftreten von Arrhythmien im PH-Kollektiv mittels Langzeit-EKG untersucht wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass es sinnvoll sein kann, das EKG mit einer Dauer bis zu 72 Stunden abzuleiten.

Unser Studienergebnis fand in 18,5% der Fälle (n=17) klinisch relevante Herzrhythmusstörungen, die primär ventrikulärer Genese waren. Neben den klinisch relevanten Arrhythmien fiel auch ein hohes Maß klinisch irrelevanter Rhythmusstörungen auf. Bezüglich der PH-Ätiologie zeigte sich wie in anderen Studien die Gruppe der APAH-Patienten am stärksten von Arrhythmien betroffen. Der Zusammenhang von erhöhten BNP-Werten und dem Auftreten klinisch relevanter Arrhythmien war statistisch signifikant. Das Auftreten von Arrhythmien bei Rechtsherzinsuffizienz kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden, die in der Vergangenheit als Pathomechanismen identifiziert wurden. Herzrhythmusstörungen bei PH gehen mit einer klinischen Verschlechterung einher und haben einen negativen prognostischen Einfluss auf das Überleben des Patienten.

Der Einfluss ventrikulärer Herzrhythmusstörungen (in der vorliegenden Studie speziell nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien) auf den klinischen Verlauf der PH-Patienten ist derzeit nicht klar. Dennoch sollten symptomatische Patienten behandelt werden. Des Weiteren empfiehlt sich ein rezidivierendes Monitoring der PH-Patienten mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (wiederholte Langzeit-EKGs/Event-Recorder) mit der

Frage nach Persistenz und Progredienz der Arrhythmien. Hiervon können gegebenenfalls weitere Therapieoptionen abgeleitet werden.

6 Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie ist eine schwerwiegende Erkrankung der Lungenstrombahn, die über einen Anstieg des pulmonal-vaskulären Widerstandes zu einer konsekutiven Rechtsherzbelastung führt. Die rechten Herzhöhlen reagieren mit Hypertrophie und Dilatation. Bereits seit Langem ist bekannt, dass eine Dilatation und Hypertrophie im linken Herzen die Entstehung einer Vielzahl von Rhythmusstörungen begünstigt. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb zu klären, ob auch die durch die pulmonale Hypertonie verursachten strukturellen Veränderungen des rechten Herzens mit einer gehäuften Prävalenz von Arrhythmien einhergehen.

Es wurden 92 Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne vorbekannte Herzrhythmusstörungen rekrutiert und mittels eines 72-Stunden-Langzeit-EKGs unter Alltagsbedingungen auf das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen untersucht. Die EKG-Befunde wurden mit laborchemischen, echokardiographischen und im Rechtsherzkatheter erhobenen Parametern in Relation gesetzt.

Unsere Studie erbrachte in 18,5% der Fälle (n=17) klinisch relevante, neu diagnostizierte Arrhythmien. Diese waren primär ventrikulärer Genese. Alle Patienten hatten klinisch irrelevante Arrhythmien. Am häufigsten traten Rhythmusstörungen in der Gruppe der assoziierten pulmonalarteriellen Hypertonie auf. Des Weiteren konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Arrhythmien und der Höhe des BNP nachgewiesen werden. Zudem zeigten sich Rhythmusstörungen gehäuft bei Patienten mit einer schlechteren pulmonalen Hämodynamik und rechtsventrikulären Funktion. Dies spiegelte sich in echokardiographischen und in der Rechtsherzkatheteruntersuchung erhobenen Parametern wider. 17,6% der klinisch relevanten, neu diagnostizierten Herzrhythmusstörungen traten erst in den letzten 24 Stunden der Langzeit-EKG-Untersuchung auf und wurden nur aufgrund der 72-stündigen Aufzeichnungsdauer detektiert.

Zusammenfassend wurde in der vorliegende Studie erstmals eine hohe Prävalenz von ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mittels Langzeit-EKG-Untersuchung nachgewiesen. Die Auswirkungen der Herzrhythmusstörungen auf den klinischen Verlauf der hier untersuchten Patienten sind unklar. Vorausgegangene Studien zeigen jedoch, dass Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit klinischer Verschlechterung und prognostisch ungünstigem Verlauf in Verbindung stehen.

Daher sollte zukünftig die Detektion und spezifische Therapie von Herzrhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie als wichtiges Therapieziel definiert werden. Als diagnostisches Instrument konnte in der vorliegenden Studie insbesondere der Nutzen einer Langzeit-EKG-Untersuchung mit 72-stündiger Dauer gezeigt werden.

7 Summary

Pulmonary hypertension is a serious condition of the pulmonary circulation system. With an increase in the pulmonary vascular resistance, it leads to consecutive strain on the right side of the heart. The right heart chambers become hypertrophic and dilated. It has long been established that dilation and hypertrophy of the left heart promote the development of a number of cardiac rhythm impairments. The purpose of the presented study was to investigate whether the structural alterations of the right side of the heart caused by pulmonary hypertension are likewise associated with an increased prevalence of arrhythmias.

92 patients with pulmonary hypertension without pre-existing cardiac rhythm impairments were recruited and examined for the presence of arrhythmias by means of long-term 72-hour ECG monitoring under routine conditions. The ECG results were put in relation to parameters collected with laboratory test results, echocardiographic assessments and right heart catheterisation.

Our study revealed clinically relevant, newly diagnosed arrhythmias in 18.5% of cases (n=17). They were primarily of ventricular genesis. All patients had clinically irrelevant arrhythmias. The incidence of rhythm impairments was most prevalent in the group of associated pulmonary arterial hypertension. In addition, a statistically significant correlation was demonstrated between the occurrence of arrhythmias and BNP levels. Furthermore, rhythm impairments were prevalent in patients whose pulmonary hemodynamics and right-ventricular function are worse. These findings were reflected in parameters collected by means of echocardiography and right-heart catheterisation. 17.6% of the clinically relevant, newly diagnosed cardiac rhythm impairments only occurred during the last 24 hours of the long-term ECG monitoring and were only detected based on the 72-hour monitoring period.

In summary, the presented study for the first time demonstrates a high prevalence of ventricular arrhythmias in patients with pulmonary hypertension by means of long-term ECG monitoring. The effects of the cardiac rhythm impairments on the clinical outcome of the studied patients are unknown. However, previous studies illustrate that cardiac rhythm impairments are associated with a clinical deterioration and less favourable prognostic outcome in patients with pulmonary hypertension. Consequently, the detection and specific treatment of arrhythmias in pulmonary hypertension should be defined as an important

therapeutic goal in the future. In the presented study, the benefit of long-term 72-hour ECG monitoring was shown to be a particularly useful diagnostic tool.

8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Anordnung der Elektroden des EKG-Rekorders</i>	19
<i>Abbildung 2: Computersoftware CardioDay® zur Übertragung der Patientendaten auf einen Speicherchip</i>	19
<i>Abbildung 3: Einlage von Batterie und Chip in den Digitalrekorder CardioMem® CM 3000</i>	20
<i>Abbildung 4: Verbindung des Rekorders mit dem Patientenkabel</i>	20
<i>Abbildung 5: Verteilung des Studienkollektivs auf die PH-Arten (Dana-Point-Klassifikation 2008)</i>	24
<i>Abbildung 6: Verteilung der klinisch-relevanten Herzrhythmusstörungen auf die unterschiedlichen PH-Ätiologien</i>	29
<i>Abbildung 7: Verteilung des Gesamtkollektivs und der Patienten mit klinisch-relevanten Herzrhythmusstörungen auf die PH-Arten</i>	35
<i>Abbildung 8: Gegenüberstellung der BNP-Werte der Patienten mit und ohne klinisch relevante Arrhythmie</i>	36

9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Dana Point (2008)</i>	2
<i>Tabelle 2: Charakteristika des Studienkollektivs</i>	26
<i>Tabelle 3: Studienergebnisse für Herzfrequenz und –variabilität</i>	27
<i>Tabelle 4: klinisch relevante Herzrhythmusstörungen</i>	28
<i>Tabelle 5: klinisch irrelevante Herzrhythmusstörungen</i>	30
<i>Tabelle 6: Studienergebnisse für Laborparameter im Vergleich zu Normalwerten</i>	31
<i>Tabelle 7: Studienergebnisse für rechtsatriale und –ventrikuläre Dimension und Funktion im Vergleich zu den Normalwerten</i>	32
<i>Tabelle 8: Septumkinetik, VCI-Kollaps, Vitien</i>	33
<i>Tabelle 9: Studienergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung im Vergleich zu den Normalwerten</i>	34
<i>Tabelle 10: Darstellung des statistischen Zusammenhangs unterschiedlicher Messvariablen und dem Auftreten klinisch relevanter Herzrhythmusstörungen</i>	38
<i>Tabelle 11: Vergleich der vorliegenden Studie mit ähnlichen Studien bzgl. PAP, RAP, CI und SvO₂ bei Patienten mit klinisch relevanten Arrhythmien</i>	49

10 Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	American Heart Association
ALK1	<i>activin receptor-like kinase type 1</i>
APAH	assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
AVNRT	<i>atrioventricular nodal reentrant tachycardia</i>
bFGF	<i>basic fibroblast growth factor</i>
BMPR2	<i>bone morphogenetic protein receptor type 2</i>
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Risikoabschätzung eines Schlaganfalls: <i>congestive heart failure</i> (1 Punkt) / <i>hypertension</i> (1 Punkt) / <i>age over 75 years</i> (2 Punkte) / <i>diabetes mellitus</i> (1 Punkt) / <i>stroke or TIA</i> (2 Punkte) / <i>vascular disease</i> (1 Punkt) / <i>age 65-74</i> (1 Punkt) / <i>sex category</i> (Frauen: 1 Punkt)
CI	<i>cardiac index</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
diast.	diastolisch
EAD	<i>early afterdepolarisation</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ETA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
et al.	<i>et alii</i>
etc.	<i>et cetera</i>
Ges. Bilirubin	Gesamtbilirubin
HF	Herzfrequenz
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HPAP	<i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>
HZV	Herzzeitvolumen

ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IPAH	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
IQA	Interquartilenintervall
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LDPH	<i>pulmonary hypertension owing to lung diseases and/or hypoxia</i>
LV	linker Ventrikel
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
6-mwt	<i>6-minute-walk-test</i>
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MW	Mittelwert
NO	<i>nitric oxide</i>
NYHA	Klassifikation der <i>New York Heart Association</i> zu den Stadien der Herzinsuffizienz
o.g.	oben genannt
PA-Druck	pulmonalarterieller Blutdruck
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PCH	<i>pulmonary capillary hemangiomatosis</i>
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PDE-Inhibitor	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PH	pulmonale Hypertonie
PH bei multifakt. Mech.	pulmonale Hypertonie bei multifaktoriellen Mechanismen
pNN50	Prozentsatz der NN-Intervalle in 24 Stunden, die um mehr als 50 ms vom unmittelbar vorhergehenden NN-Intervall abweichen
PVOD	<i>pulmonary veno-occlusive disease</i>
PVR	<i>pulmonary vascular resistance</i>
RA	rechtes Atrium
RAP	<i>right atrial pressure</i>
REVEAL	<i>„Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management,,</i>
rmSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci

RV	rechter Ventrikel
SAS	Schlafapnoe-Syndrom
SD	<i>standard deviation</i>
SDADD	Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle, die über fünf Minuten ermittelt wurde
SDNN	Standardabweichung aller gemessenen NN-Intervalle
sog.	sogenannt
sPAP	systolischer pulmonalerarterieller Druck
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
SvO ₂	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVR	<i>systemic vascular resistance</i>
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
syst.	systolisch
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TGF- α	<i>transforming growth factor α</i>
TGF- β	<i>transforming growth factor β</i>
u.a.	unter anderem
VCI	Vena cava inferior
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR-2	<i>vascular endothelial growth factor receptor - 2</i>
VES	ventrikuläre Extrasystole
vgl.	vergleiche
VT	ventrikuläre Tachykardie
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
z.B.	zum Beispiel
ZVD	zentralvenöser Druck

11 Literatur

- Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, et al. (2009). *Duale Reihe - Innere Medizin*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Badesch D B, Champion H C, Sanchez M A, et al. (2009). *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology*, 54: 55-66.
- Bass E B, Curtiss E I, Arena V C, et al. (1990). *The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough?* *Archives of Internal Medicine*, 150: 1073-1078.
- Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, et al. (2003). *Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension*. *Respiratory Medicine*, 97: 130-133.
- Benoist D, Stones R, Drinkhill M J, et al. (2012). *Cardiac arrhythmia mechanisms in rats with heart failure induced by pulmonary hypertension*. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 302: 2381- 2395.
- Benza R L, Miller D P, Gomberg-Maitland M, et al. (2010). *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)*. *Circulation*, 122: 164-172.
- Böhm M, Kindermann I, Kindermann M (2006). *Invasive diagnosis of pulmonary hypertension and its effects on the right heart*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 131: 300-303.
- Brandes A, Bethge K P (2008). *Long term electrocardiography (Holter monitoring)*. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 19: 107-129.
- Buck T, Breithardt O A, Faber L, et al. (2009). *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 4: 3-51.
- Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente R L, et al. (2002). *Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 15: 1160-1164.
- Buxton A E, Calkins H, Callans D J, et al. (2006). *ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology)*. *Journal of the American College of Cardiology*, 48: 2360-2396.
- Cantor W J, Harrison D A, Moussadji J S, et al. (1999). *Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome*. *American Journal of Cardiology*, 84: 677-681.

- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E (2008). *Pulmonary hypertension in COPD. European Respiratory Journal*, 32: 1371-1385.
- Chin K M, Kim N H S, Rubin L J (2005). *The right ventricle in pulmonary hypertension. Coronary Artery Disease*, 16: 13-18.
- Cieplucha A, Trojnarska O, Bartczak A, et al. (2013). *Microvolt T wave alternans in adults with congenital heart diseases characterized by right ventricle pathology or single ventricle physiology: a case control study. BMC Cardiovascular Disorders*, 13: 26.
- D'Alto M (2012). *An update on the use of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 6: 331-343.
- D'Alonzo G E, Barst R J, Ayres S M, et al. (1991). *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Annals of Internal Medicine*, 115: 343-349.
- Day C P, James O F, Butler T J, et al. (1993). *QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. Lancet*, 341: 1423-1428.
- Dziubinski M (2011). *PocketECG: a new continuous and real-time ambulatory arrhythmia diagnostic method. Cardiology Journal*, 18: 454-460.
- Ewert R, Olschewski H, Ghofrani H A, et al. (2013). *Early Diagnosis and Therapy in Pulmonary Hypertension - Aspects of a Vision. Pneumologie*, 67: 376-387.
- Folino A F, Bobbo F, Schiraldi C, et al. (2003). *Ventricular arrhythmias and autonomic profile in patients with primary pulmonary hypertension. Lung*, 181: 321-328.
- Forfia P R, Fisher M R, Mathai S C, et al. (2006). *Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174: 1034-1041.
- Fowler R M, Gain K R, Gabbay E (2012). *Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. Pulmonary Medicine*, 2012: 1-10.
- Galie N, Ghofrani H A, Torbicki A, et al. (2005). *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine*, 353: 2148-2157.
- Galiè N, Hinderliter A, Torbicki A, et al. (2003). *Effects of the Oral Endothelin-Receptor Antagonist Bosentan on Echocardiographic and Doppler Measures in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology*, 41: 1380-1386.
- Galie N, Hoeper M M, Humbert M, et al. (2009). *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the*

European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal, 30: 2493-2537.

Ghofrani H A, D'Armini A M, Grimminger F, et al. (2013). Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. New England Journal of Medicine, 369: 319-329.

Ghofrani H A, Distler O, Gerhardt F, et al. (2010). Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 135: 87-101.

Ghofrani H A, Galie N, Grimminger F, et al. (2013). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine, 369: 330-340.

Ghofrani H A, Grimminger F (2006). Treatment of pulmonary arterial hypertension: phosphodiesterase-5 inhibitors. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 131: 311-314.

Ghofrani H A, Hoeper M M (2006). Drug combination treatment for pulmonary arterial hypertension. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 131: 330-333.

Guvenc T S, Ilhan E, Hasdemir H, et al. (2010). A novel explanation for the cause of atrial fibrillation seen in atherosclerotic coronary artery disease: "downstream inflammation" hypothesis. Medical Hypotheses, 74: 665-667.

Hammwöhner M, Goette A (2010). Heart rhythm disturbances and their treatment according to recent recommendations. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 135: 2461-2476; quiz 2477-2480.

Heath D, Williams D (1992). Pulmonary vascular remodelling at high altitude. Journal of Wilderness Medicine, 3: 151-161.

Hennersdorf M G, Strauer B E (2006). Atrial fibrillation. Internist (Berl), 47: 990, 992-995, 997-1000.

Hoeper M M (2006). Treatment of pulmonary arterial hypertension: endothelin-receptor antagonists. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 131: 308-310.

Hoeper M M, Andreas S, Bastian A, et al. (2010). Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 135: 115-124.

Hoeper M M, Galie N, Murali S, et al. (2002). Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 165: 341-344.

Hoeper M M, Hohlfeld J M, Fabel H (1999). Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. European Respiratory Journal, 13: 682-685.

- Hong-liang Z, Qin L, Zhi-hong L, et al. (2009). Heart rate-corrected QT interval and QT dispersion in patients with pulmonary hypertension. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 121: 330-333.
- Humbert M (2005). Improving survival in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 25: 218-220.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. (2010). Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*, 122: 156-163.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173: 1023-1030.
- Jonigk D, Hoepfer M M, Kreipe H, et al. (2012). Histopathological aspects of pulmonary hypertension. *Pathologe*, 33: 183-191.
- Kojic E M, Hardarson T, Sigfusson N, et al. (1999). The prevalence and prognosis of third-degree atrioventricular conduction block: the Reykjavik study. *Journal of Internal Medicine*, 246: 81-86.
- Kostis J B, Seibold J R, Turkevich D, et al. (1988). Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *American Journal of Medicine*, 84: 1007-1015.
- Lang R M, Bierig M, Devereux R B, et al. (2006). Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*, 7: 79-108.
- Leiderhuber H C, Lange V (2010). *BASICS - Kardiologie*. München, Urban & Fischer Verlag.
- Leschke M, Wadlich A, Waldenmaier S, et al. (2009). Diagnostics in pulmonary hypertension. *Internist (Berl)*, 50: 1086, 1088-1090, 1092-1100.
- Lindsay M, Dunn F (1999). Arrhythmias, Sudden Death and Syncope in Hypertensive Cardiovascular Disease. *Cardiac Electrophysiology Review*, 3: 194-197.
- Luik A, Merkel M, Schmitt C (2011). Typisches und atypisches Vorhofflattern. *Kardiologie up2date*, 7: 141-150.
- Manolio T A, Furberg C D, Rautaharju P M, et al. (1994). Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 23: 916-925.
- McGoon M D, Krichman A, Farber H W, et al. (2008). Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clinic Proceedings*, 83: 923-931.

- McLaughlin V V, McGoon M D (2006). *Pulmonary arterial hypertension. Circulation, 114: 1417-1431.*
- McLaughlin V V, Suissa S (2010). *Prognosis of pulmonary arterial hypertension: the power of clinical registries of rare diseases. Circulation, 122: 106-108.*
- McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D, et al. (2012). *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, 33: 1787-1847.*
- Michelakis E D, Champion H C (2008). *Pulmonary Vascular Diseases. Circulation, 118: 1115-1116.*
- Moller S, Bernardi M (2013). *Interactions of the heart and the liver. European Heart Journal, 34: 1-11.*
- Morrell N W, Adnot S, Archer S L, et al. (2009). *Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. Journal of the American College of Cardiology, 54: 20-31.*
- Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. (1998). *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology, 31: 202-208.*
- Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. (1999). *Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 160: 487-492.*
- Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. (2012). *The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal, 39: 589-596.*
- Olschewski H (2006). *Current recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 131: 334-337.*
- Olschewski H (2006). *Treatment of pulmonary arterial hypertension: prostacyclin analogs. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 131: 304-307.*
- Olschewski H, Hoeper M M, Borst M M, et al. (2007). *Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. Clinical Research in Cardiology, 96: 301-330.*
- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. (2002). *Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. The New England Journal of Medicine, 347: 322-329.*
- Olsson K M, Nickel N P, Tongers J, et al. (2012). *Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. International Journal of Cardiology, 3: 131-136.*

- Opitz C F, Blindt R, Blumberg F, et al. (2010). Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135: 78-86.
- Opitz C F, Wensel R, Winkler J, et al. (2005). Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 26: 1895-1902.
- Patane S, Marte F, Sturiale M, et al. (2011). Atrial flutter, ventricular tachycardia and changing axis deviation associated with scleroderma. *International Journal of Cardiology*, 153: 25-28.
- Rajdev A, Garan H, Biviano A (2012). Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55: 180-186.
- Rankin A C, Osswald S, McGovern B A, et al. (1999). Mechanism of sustained monomorphic ventricular tachycardia in systemic sclerosis. *American Journal of Cardiology*, 83: 633-636.
- Rich S, Dantzker D R, Ayres S M, et al. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medicine*, 107: 216-223.
- Riecker G, Grohmann H, Avenhaus H, et al. (1968). Die diastolische Druckanstiegsgeschwindigkeit des rechten Ventrikels beim Menschen. *Klinische Wochenschrift*, 4: 1254-1257.
- Romero I (2013). Ambulatory Electrocardiology. *Cardiology in Review*, 21: 239-248.
- Rosenkranz S (2006). Pulmonary hypertension: classification, pathophysiology and noninvasive diagnosis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 131: 295-299.
- Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, et al. (2011). Right heart catheterization in pulmonary hypertension. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136: 2601-2616; quiz 2617-2620.
- Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, et al. (2010). Pulmonary hypertension due to left heart disease: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135: 102-114.
- Rottlaender D, Motloch L J, Schmidt D, et al. (2012). Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS ONE*, 7: 33902.
- Rubin L J, B. B D, Barst R J, et al. (2002). Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 346: 896-903.
- Rudski L G, Lai W W, Afilalo J, et al. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of

- Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography, 23: 685-713; quiz 786-688.*
- Ruiz-Cano M J, Gonzalez-Mansilla A, Escribano P, et al. (2011). *Clinical implications of supraventricular arrhythmias in patients with severe pulmonary hypertension. International Journal of Cardiology, 146: 105-106.*
- Schäfers H-J, Seeger W (2001). *Pulmonale Hypertonie. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag.*
- Schermuly R T, Ghofrani H A, Wilkins M R, et al. (2011). *Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. Nature Reviews. Cardiology, 8: 443-455.*
- Schwab J O, Luderitz B (2005). *Current concepts in diagnosis and treatment of tachyarrhythmias. Internist (Berl), 46: 1021-1031; quiz 1032-1023.*
- Seferian A, Simonneau G (2013). *Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? European Respiratory Review, 22: 217-226.*
- Semizel E, Alehan D, Ozer S, et al. (2008). *Eisenmenger syndrome: identifying the clues for arrhythmia. Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 8: 32-37.*
- Shah S J, Thenappan T, Rich S, et al. (2008). *Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. Circulation, 117: 2475-2483.*
- Simonneau G, Robbins I M, Beghetti M, et al. (2009). *Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology, 54: 43-54.*
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. (2002). *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. Journal of the American College of Cardiology, 40: 780-788.*
- Steffel J, Lüscher T F (2011). *Herz - Kreislauf. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.*
- Steiner S, Strauer B E (2009). *Pathophysiology of the right ventricle in lung diseases. Internist (Berl), 50: 1054, 1056-1058, 1060.*
- Stellbrink C (2005). *Treatment of life-threatening cardiac arrhythmias. Internist (Berl), 46: 275-284.*
- Strauer B E (2006). *Herzrhythmusstörungen. Der Internist, 47: 989-989.*

- Su L, Borov S, Zrenner B (2013). 12-lead Holter electrocardiography : Review of the literature and clinical application update. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 24: 92-96.
- Sulica R, Thiagarajah P, Hanon S, et al. (2009). Low Prevalence of Arrhythmias in Patients with PAH. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179: 4902.
- Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S, et al. (2010). Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*, 10: 22-27.
- Thomas A J, Valabhji P (1969). Arrhythmia and Tachycardia in Pulmonary Heart Disease. *British Heart Journal*, 31: 491-495.
- Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. (2007). Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *American Heart Journal*, 153: 127-132.
- Trappe H J (2010). Life-threatening brady- and tachyarrhythmias. *Internist (Berl)*, 51: 975-976, 978-980, 982-976.
- Trappe H J (2011). Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen in der Klinik. *Notfall + Rettungsmedizin*, 14: 109-116.
- Tschopp S, Werth H-W (2007). Vorhofflimmern und Antikoagulation: Update 2007. *Schweizerisches Medizin-Forum*, 7: 476-481.
- Tuder R M, Marecki J C, Richter A, et al. (2007). Pathology of pulmonary hypertension. *Clinics in Chest Medicine*, 28: 23-42.
- Umar S, Lee J H, de Lange E, et al. (2012). Spontaneous ventricular fibrillation in right ventricular failure secondary to chronic pulmonary hypertension. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 5: 181-190.
- Vester E G (2008). Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 133: 261-265.
- Vonk-Noordegraaf A, Souza R (2012). Cardiac magnetic resonance imaging: what can it add to our knowledge of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension? *American Journal of Cardiology*, 110: 25-31.
- Weirich J (2001). Pathophysiologische Grundlagen von Vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 12: 68-74.
- Weltärztebund (1964). Deklararition von Helsinki . Version 2008.

Wilkins H, Lang I, Behr J, et al. (2010). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 135: 125-130.

Yap L B, Mukerjee D, Timms P M, et al. (2004). Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. Chest, 126: 1330-1336.

Ytting H, Henriksen J H, Fuglsang S, et al. (2005). Prolonged Q-T(c) interval in mild portal hypertensive cirrhosis. Journal of Hepatology, 43: 637-644.

Zipes D P, Camm A J, Borggrefe M, et al. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Journal of the American College of Cardiology, 48: 247-346.

12 Eingereichte Publikationen in Abstraktform

VENTRICULAR TACHYCARDIAS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION: AN UNDERESTIMATED PREVALENCE ?

D. Erkapic, D. Bandorski, J. Stempf, H. Tiede, R. Chasan, G. Abaci, C. Gemein, A. Ghofrani, C. Hamm, T. Neumann, J. Schmitt

BACKGROUND:

Sudden cardiac death accounts for about 30% of death in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). Several studies reported supraventricular tachycardias as the most frequent arrhythmias in those patients. There are, however, no systematic data concerning long-term ECG recording >24 h in patients with PAH.

METHODS:

We performed a prospective observational study in patients with PAH without a history of cardiac arrhythmias. All patients underwent a Holter-ECG for 72 hours during daily activity. Additionally, clinical-, echocardiography-, right heart catheterization data, as well as laboratory values and 6-minute walk distance were evaluated.

RESULTS:

Ninety two patients were enrolled in this study (72% women, mean age 61 years, mean LVEF 68%). Clinically relevant arrhythmias were detected in 17 patients (19%): 12 (71%) with non-sustained ventricular tachycardias (nsVT), 4 (24%) with a relevant AV-block (AVB III° in 3 and AVB II° type Mobitz II in 1 patient) and 1 (6%) with atrial flutter. Notably, most of nsVTs were detected >24h of recording time. Patients with relevant cardiac arrhythmias had significant higher BNP levels ($p=0.04$). Echocardiography- and right heart catheterization data showed a restricted right ventricular function but without a significant difference in comparison to patient without relevant arrhythmias.

CONCLUSION:

Ventricular tachycardias occur more often in PAH-patients with reduced right ventricular function than previously reported. However, the prognostic relevance of nsVTs in this cohort remains unclear. Since 30 % die from sudden cardiac death, closer monitoring, e.g. using implantable event recorders, might be useful to identify patients at high risk.

Word count: 250

DETECTION OF RELEVANT ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION DURING HOLTER-ECG-MONITORING

D. Bandorski, D. Erkapic, J. Stempf, R. Höltingen, J. Schmitt, R. Chasan, J. Grimminger, T. Neumann, C. W. Hamm, W. Seeger, A. Ghofrani, H. Tiede

AIMS:

Few studies investigated the incidence of prognostic relevant often asymptomatic arrhythmias in patients with pulmonary hypertension (PH). Arrhythmias were often deemed to be associated with clinical deterioration of patients and additionally sudden death is reported in such patients. In this study we aimed to investigate the rate of relevant brady- and tachyarrhythmias in patients with PH.

METHODS AND RESULTS:

Consecutive patients without the diagnosis of known cardiac arrhythmias followed in our outpatient clinic for PH were enrolled in the study. All patients got a 72 hour Holter-ECG. Clinical data, 6-minute walk distance, laboratory values, echocardiography were collected/performed.

Ninety two consecutive patients (NYHA III/IV: 65.2%/5.4%, PH-Group 1: 35.9%, Group 3: 10.9%, Group 4: 28.3%, Group 5: 2.2%) were included in the study.

Relevant arrhythmias were newly detected in 17 patients; non-sustained ventricular tachycardia in 12 patients, an intermittent second degree heart block in 1 patient, an intermittent third degree heart block in 3 patients and atrial flutter in 1 patient.

Echocardiographic systolic pulmonary pressure and diameter of the right heart were elevated in patients with prognostic relevant arrhythmias. Right heart catheterization revealed higher pulmonary vascular resistance (672 vs. 542 dyn s cm⁻⁵, p=0.247) and lower cardiac index (2.46 vs. 2.82 l/min/m², p=0.184), but no relevant difference for right atrial pressure in patients with documented relevant arrhythmias.

CONCLUSION:

Ventricular arrhythmias in patients with pulmonary hypertension are more frequent than expected and the role of non-sustained ventricular tachycardias and their prognostic relevance remains unclear. To identify these arrhythmias in patients closer and regular monitoring should be performed.

Key words: pulmonary hypertension, arrhythmias, Holter-ECG

13 Anhang

Studieninformationsblatt

Patienteninformation

Studie zur Untersuchung von Prävalenz und Art von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist eine pulmonale Hypertonie (Lungenhochdruck) bekannt. Durch die Erkrankung kommt es im Verlauf durch die Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf zu einer Belastung und Erweiterung der rechten Herzhöhlen. Es ist bekannt, dass erweiterte linksseitige Herzhöhlen zu Herzrhythmusstörungen führen können. Zu Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie liegen wenige Untersuchungen vor. Die bisherigen Untersuchungen zeigen eine Häufigkeit an Herzrhythmusstörungen von ca. 10%. Die bisherigen Studien in denen Patienten mittels eines Langzeit-EKGs untersucht wurden erfolgten nicht unter häuslichen Bedingungen.

Die Herzrhythmusstörungen können zu einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Luftnot oder unter bestimmten Umständen (Vorhofflimmern) auch zu einem Schlaganfall führen, insbesondere wenn keine „blutverdünnende Therapie“ (Antikoagulation) durchgeführt wird. Zur Untersuchung von Herzrhythmusstörungen werden das EKG und das Langzeit-EKG eingesetzt. Je länger die Ableitung des EKGs erfolgt, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Herzrhythmusstörungen entdeckt werden. Entgegen den bisherigen Untersuchungen möchten wir die Untersuchung mit dem Langzeit-EKG unter Bedingungen in Ihrem häuslichen Alltag durchführen. Erkenntnisse über das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen sind medizinisch wichtig, da in diesem Fall bestimmte (medikamentöse) Therapien notwendig werden können. Die aktuelle Studie möchte untersuchen, ob bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie (unter Alltagsbedingungen) Herzrhythmusstörungen auftreten.

Bei Patienten, die sich im Rahmen der „Routineuntersuchungen“ oder bei Beschwerden in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie vorstellen soll die Ableitung eines Langzeit-EKGs für 3 Tage unter häuslichen Bedingungen erfolgen. Durch das notwendige Aufkleben der Elektroden zur Ableitung der Langzeit EKGs können in sehr seltenen Fällen Hautirritationen auftreten.

Während dieser Zeit wird ein Tagebuch bzgl. der körperlichen Aktivität erstellt. Das Langzeit-EKG Gerät und der Bogen werden nach 3 Tagen an die Ambulanz zurückgeschickt. Es erfolgt dann eine Auswertung des Langzeit-EKGs.

Falls eine Änderung/Ergänzung Ihrer Therapie notwendig ist, wird seitens der Ambulanz Kontakt mit Ihnen aufgenommen.

Teilnahme an der Studie:

Die Teilnahme an der Studie ist für Sie freiwillig und kostenfrei. Zusätzliche Untersuchungen zu den oben genannten sind nicht notwendig. Die Teilnahme an der Studie hat keinerlei Einfluss auf die Dauer Ihres Aufenthaltes in unserem Klinikum. Ein Rücktritt von der Studie ist jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich und hat keinerlei Einfluss auf die weitere medizinische Betreuung in unserem Hause.

Vertraulichkeit/Datenschutz:

Um die aus der Untersuchung gewonnenen Daten auswerten zu können, müssen alle Ergebnisse gesammelt werden. Dazu ist der Einblick in Ihre Originalakten notwendig. Selbstverständlich werden die Daten entsprechend dem Datenschutz absolut vertraulich behandelt.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Thomas Neumann für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Sehr herzlich möchte ich mich des Weiteren bei meinen Betreuern Herrn Dr. Dirk Bandorski, Herrn Dr. Damir Erkapic und Herrn Dr. Henning Tiede für die exzellente Betreuung bedanken. Vielen Dank für eure engagierte Unterstützung, eure großartigen wissenschaftlichen Anregungen, die Motivation und das nötige kleine Bisschen Druck zur rechten Zeit.

Weiterer Dank gilt den Damen und Herren der kardiologischen und pneumologischen Ambulanz für die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Firma Getemed AG, insbesondere Herrn Michael Scherf, für die kostenlose Zurverfügungstellung der EKG-Geräte.

Ein ganz persönliches Dankeschön gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre jahrelange liebevolle Unterstützung, dafür dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Abschließend möchte ich mich noch bei allen Patienten bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben, ebenso wie bei all denen, die keine namentliche Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

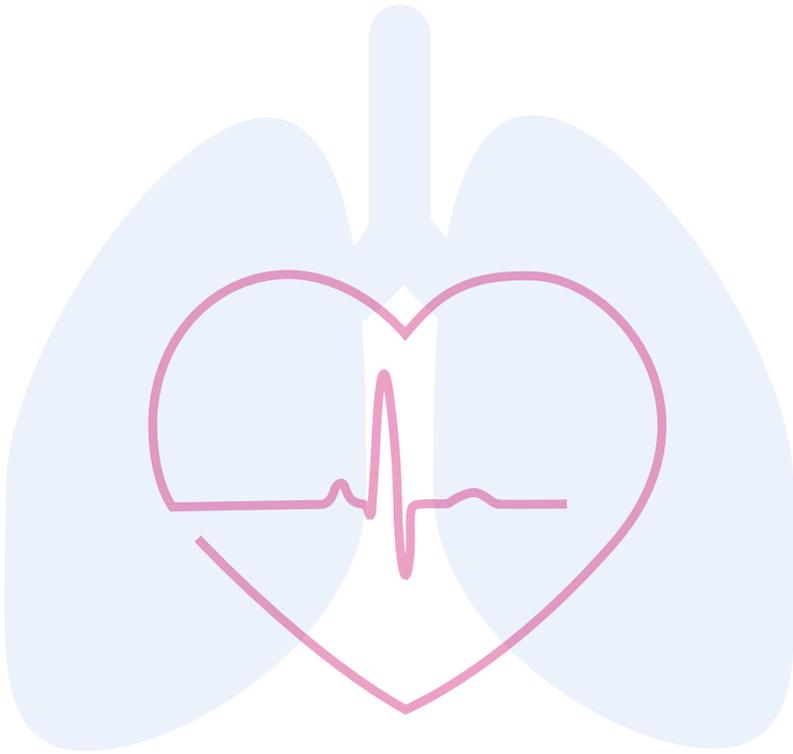
**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

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 Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 20. Januar 2014

Johanna Stempf



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6222-4



9 783835 196224