

Multimodale Evaluation der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

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

vorgelegt von Jens Axmann
geboren in Lich

Gießen, 2019

Multimodale Evaluation der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

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

vorgelegt von Jens Axmann
geboren in Lich

Gießen, 2019

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik II, Bereich Pneumologie,
Direktor: Prof. Dr. med. W. Seeger,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer der Arbeit:

Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani

Gutachter:

Prof. Dr. O. Dörr

Tag der Disputation:

03.12.2020

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Pulmonale Hypertonie	1
1.2 Klinik und Diagnostik.....	2
1.3 Bedeutung der rechtsventrikulären Funktion und Größe bei PH Patienten	3
1.4 Möglichkeiten zur Messung der rechtsventrikulären Funktion und Größe	5
1.4.1 Kardiale MRT (cMRT).....	5
1.4.2 Druck-Volumen-Katheter	6
1.4.2.1 Systolische Funktion des rechten Ventrikels	8
1.4.2.2 Rechtsventrikuläre Nachlast und ventrikuloarterielle Koppelung.....	11
1.4.2.3 Vereinfachte Möglichkeit zur Darstellung der ventrikuloarteriellen Koppelung	12
1.5 Ziele der Arbeit	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Patientenauswahl und Studiendesign	14
2.2 Verwendete Materialien	14
2.2.1 Abdeckmaterial.....	14
2.2.2 Desinfektionsmittel	15
2.2.3 Spritzen	15
2.2.4 Nadeln	15
2.2.5 Zugangsmaterial.....	15
2.2.6 Katheter	15
2.2.7 Medikamente	16
2.2.8 Geräte	16
2.2.9 Verbindungs- und Zuleitungssysteme	17
2.2.10 Zubehör	17
2.2.11 Software.....	18
2.3 Ablauf der Messung.....	19
2.4 Auswertung der Daten	20
2.4.1 Verwendete Daten der Swan-Ganz-Messung	20
2.4.2 Auswertung der Druck-Volumen-Kurven	20
2.4.3 Auswertung der MRT	24
2.4.4 Statistische Auswertung.....	25

3. Ergebnisse	26
3.1 Eingeschlossenes Probandenkollektiv.....	26
3.2 Druck-Volumen-Katheter und kardiale MRT Messung	28
3.2.1 Zusammenfassung der Druck-Volumen-Katheter- und cMRT Daten.....	36
3.3 Indikatoren der RV-Maladaptation und Definition eines Grenzwertes.....	37
4. Diskussion.....	39
4.1 Alternative Methode	39
4.2 Einordnung der Ergebnisse in die vorhandene Literatur.....	39
4.3 Limitationen.....	41
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	42
5 Fazit	44
5.1. Schlussfolgerung	44
5.2. Relevanz für den klinischen Alltag	45
6. Zusammenfassung.....	46
6.1 Englisch	46
6.2 Deutsch.....	47
Abkürzungsverzeichnis	48
Formelverzeichnis	50
Abbildungsverzeichnis	51
Tabellenverzeichnis	52
Literaturverzeichnis	53
Publikationsverzeichnis.....	60
Ehrenwörtliche Erklärung	61
Danksagung.....	62

1. Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie betrifft weltweit schätzungsweise ein Prozent der Bevölkerung. [26] Gängige Untersuchungsmethoden unterliegen einer konsekutiven Evaluierung zur Verbesserung und Verfeinerung.

Die pulmonalarterielle Hypertonie ist eine Erkrankung, welche zu einer Veränderung der pulmonalen Gefäße und somit zur Erhöhung des vaskulären Widerstandes führt. [21, 78]

Ein beginnendes Rechtsherzversagen äußert sich klinisch durch Dyspnoe mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie eventuell auftretende Symptome der systemischen Sauerstoffunterversorgung und einer Rückstauung. Der Grund hierfür ist das Unvermögen des rechten Ventrikels den erhöhten peripheren Bedarf bei gleichbleibender Kammergröße zu decken. [46, 78]

Der erhöhte Druck in den Lungenarterien zieht eine chronische Rechtsherzbelastung mit anschließender Dilatation nach sich. Diese Maladaptation endet fast immer im Rechtsherzversagen, welches die Haupttodesursache bei PH Patienten darstellt. [17, 30]

Die rechtsventrikuläre (RV) Größe und Funktion ist somit der wichtigste Prognosefaktor dieser Patientengruppe. [58]

Trotz dieser Tatsachen gibt es bisher keine einheitliche Empfehlung wie die rechtsventrikuläre Funktion am besten zu evaluieren ist.

Definitiv gesehen ist die pulmonale Hypertonie (PH) ein Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe, gemessen mittels Rechtsherzkatheter. [47]

Dieser Druckanstieg hat eine erhöhte rechtsventrikuläre Belastung zur Folge, welche nicht selten in der Rechtsherzinsuffizienz oder sogar in ein Rechtsherzversagen übergeht. [49]

Entsprechend der Nizza Konferenz von 2013 werden bei der Klassifikation der pulmonalen Hypertonie fünf verschiedene Gruppen unterschieden: [18]

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) 1'. Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapillare Hämangiomatose 1''. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [18]

Eine belastbare Angabe zur Inzidenz gestaltet sich, bedingt durch die erschwerte Diagnosestellung sowie eine häufige Überlagerung der Symptome, schwierig. [54]

Prävalenz, Inzidenz, Altersgipfel sowie die Geschlechterverteilung der einzelnen PH Formen sind divergent. Beispielhaft sind ungefähr 2/3 aller PAH Patienten weiblich und der Altersgipfel liegt bei ca. 40 bis 50 Lebensjahren. [17] Laut einer Studie lag die Prävalenz der pulmonalarteriellen Hypertonie im Jahr 2014 in Deutschland bei 25,9 und die Inzidenz bei 3,9 pro einer Million Erwachsene. [27]

Die Inzidenz der chronisch thromboembolisch pulmonalen Hypertonie hingegen lag im selben Jahr bei etwa vier pro einer Millionen Menschen. [26]

1.2 Klinik und Diagnostik

Zu Beginn der Erkrankung zeigt sich die PH klinisch sehr diskret und eher unspezifisch. Im weiteren Verlauf tritt nur bei ca. 20% der Patienten eine ausgeprägtere und spezifischere Symptomatik auf. [23] Zu den Symptomen zählen unter anderem Belastungsdyspnoe, Schwindel und Müdigkeit sowie ggf. thorakale Schmerzen.[23] Weiterhin treten Zeichen einer manifesten Rechtsherzdekompensation/ -insuffizienz auf. [23, 25, 51]

In manchen Fällen kann bei der körperlichen Untersuchung ein gespaltener zweiter Herzton oder ein lautes systolisches Strömungsgeräusch links parasternal auskultierbar sein. [23]

Weitere Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie sowie eine Rechtsherzbelastung können das EKG, eine pathologische Lungenfunktion, eine Blutgasanalyse und eine Röntgenaufnahme des Thorax liefern. Ein hierzu unauffälliger Befund schließt eine PH jedoch nicht aus. [23, 24, 18, 51] Essentiell ist eine Echokardiographie, um die Verdachtsdiagnose einer PH abzusichern. [18, 24]

Zur erweiterten Diagnostik zählen die HR-CT des Thorax zum Ausschluss einer interstitiellen Lungenerkrankung sowie die Ventilations-Perfusionsszintigraphie zum definitiven Ausschluss einer CTEPH. [18, 23, 71]

Zur Klärung der Ätiologie ist neben laborchemischen Untersuchungen, insbesondere die Autoimmundiagnostik, Hepatitis- und HIV Serologie sowie eine Sonographie des Abdomens notwendig. [18, 24]

Der Goldstandard zur sicheren Diagnostik einer PH ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung mittels Swan-Ganz-Einschwemmkatheter. [23] Auf diese Weise können sowohl eine Linksherzerkrankung als auch korrigierbare Links-Rechts Shunts als Ursache abgeklärt, der Schweregrad der Erkrankung abgeschätzt und das Ansprechen auf in Frage kommende medikamentöse Therapien getestet werden. [15, 16] Weiterhin sind die Messungen von rechtsatrialem und pulmonal-arteriellem Druck, Herzzeitvolumen (HZV) (Thermodilution und/oder Fick-Prinzip mit gemessener oder angenommener O₂-Aufnahme), die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung sowie vor allem der pulmonal kapillare Verschlussdruck (PCWP), zwingend erforderlich. Letzterer erlaubt die Differenzierung von prä- und postkapillärer PH. [24]

1.3 Bedeutung der rechtsventrikulären Funktion und Größe bei PH Patienten

Durch Studien wurde belegt, dass der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen bis zur gesicherten Diagnosestellung zwischen zwei und vier Jahre beträgt. Gleichzeitig vergehen vom ersten medizinischen Kontakt bis zur Diagnosestellung durchschnittlich drei Jahre. [7, 12, 51, 62, 81]

Das Endstadium der Erkrankung äußert sich durch eine ausgeprägte Reduzierung der Lebensqualität aufgrund der Einschränkungen des Alltagslebens durch etwa Dyspnoe. [28] Bleibt die Erkrankung unbehandelt, so verstirbt die überwiegende Anzahl der Patienten innerhalb von drei Jahren nach Diagnosestellung. Die häufigste Todesursache stellt hierbei das Rechtsherzversagen dar. [28, 67, 77]

PAH Patienten, welche eine gezielte Therapie erhalten, weisen über Jahre hinweg einen klinisch stabilen Zustand auf. Nichts desto trotz kann auch bei diesen Patienten bereits ein vergrößerter rechter Ventrikel sowie eine verminderte rechtsventrikuläre EF vorliegen. [72] Diese Parameter können Hinweise auf eine bevorstehende klinische Verschlechterung und ein vermindertes Überleben sein. [67, 72, 73]

In Studien wurde aufgezeigt, dass eine EF $<35\%$ am besten mit der Prognose der Patienten assoziiert ist und mit einem erhöhtem EDV sowie ebenfalls erhöhtem ESV bei gerade noch erhaltenem SV einhergeht. [65, 76] Weiterhin wird dieser Grenzwert bei PH Patienten mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht. [8, 10, 72, 75]

Pathophysiologisch vollzieht sich der Weg eines PH-Patienten zu einer Rechtsherzinsuffizienz vielschrittig. [67] Die Veränderung des Querschnitts und Widerstands im pulmonalen Gefäßbett führen zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast. [67] In den Anfangsstadien kommt es als Reaktion hierauf zu einer Adaptation des rechten Ventrikels durch eine konzentrische Hypertrophie mit Zunahme der Kontraktilität. [67] Im weiteren Verlauf führt ein erhöhter Druck jedoch zu einer rechtsventrikulären Dilatation sowie Zunahme der Herzfrequenz zur Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens. [67] Diese Dilatation führt zum sog. „leftward septal bowing“, bei welchem das Septum in den linken Ventrikel gedrückt wird. [67] Dies führt wiederum zu einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF), wodurch der periphere Sauerstoffbedarf nicht mehr ausreichend gedeckt werden kann und der systemische Blutdruck massiv abfällt. [77] Weiterhin zeigten Rechtsherzkatheter- und bildgebende Untersuchungen bei Patienten mit schwerer PH, dass der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) sowie die linksventrikuläre Füllung mit sinkender RV EF deutlich ansteigen. [77] Es kommt demnach zum erhöhten rechtsventrikulären Füllungsdruck. [77] Zusammen mit dem verminderten systemischen Druck führt der erhöhte rechtsventrikuläre Füllungsdruck zu einer rechtskardialen Minderdurchblutung und somit schlussendlich zum Rechtsherzversagen. [67, 77]

Bei den hier aufgezeigten pathophysiologischen Abläufen stellen die Funktion sowie die Größe des rechten Ventrikels einen entscheidenden Prognosefaktor für diese Patientengruppe dar. [67, 77]

Aus dieser Beobachtung folgt die Annahme, dass ein vergrößerter rechter Ventrikel und eine verminderte RV EF eine Konsequenz des Zusammenspiels zwischen Ventrikel und pulmonalem Gefäßbett sein können. Somit ist es elementar dieses Kopplungsverhältnis näher zu betrachten.

1.4 Möglichkeiten zur Messung der rechtsventrikulären Funktion und Größe

1.4.1 Kardiale MRT (cMRT)

Die cMRT ist eine direkte und nichtinvasive Methode zur in vivo Beurteilung des myokardialen Gewebes. [77] Sie erlaubt die Messung der rechtsventrikulären Morphologie, Funktion, Gewebscharakterisierung, Perfusions- und Blutflusseigenschaften, sowie des Metabolismus des Myokards. [77]

Somit kann diese Technik dazu beitragen, Risiko- und Prognosefaktoren eines Rechts Herzversagens zu identifizieren. [77]

Über die Dauer der Messungen zeigte sich, dass die MRT-Messung akkurate und reproduzierbare Ergebnisse aufweist. [77] Aufgrund dieser Eigenschaften gilt die cMRT als Goldstandard zur nichtinvasiven Messung der rechtsventrikulären Masse und Volumina. [77] Zur Ermittlung der Volumina mittels der sog. Simpson-Methode werden Schnittbilder entlang der kurzen Achse verwendet. Die endsystolischen und enddiastolischen Volumina werden für jede einzelne Schicht, durch Multiplikation von Fläche und Schichtdicke, berechnet. Anschließend werden alle errechneten Einzelvolumina summiert. [41, 68] Mit Hilfe des endsystolischen und enddiastolischen Volumens können das Schlagvolumen (SV), die Ejektionsfraktion (EF) und das Herzzeitvolumen (HZV) bestimmt werden. [68]

Die rechtsventrikuläre exzentrische Hypertrophie (Dilatation) gilt als unabhängiger prognosebestimmender Faktor bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. [6]

Eine konzentrische Hypertrophie hingegen gilt als wichtiger und prognoseverbessernder Adaptationsmechanismus an eine erhöhte Nachlast.

Mit Hilfe des rechtsventrikulären Masse-Volumen-Quotienten lässt sich eine exzentrische- (niedrige M/V ratio) von einer konzentrischen (hohe M/V ratio) Hypertrophie abgrenzen. [6]

Die kardiale MRT ist ein sehr kosten- und zeitaufwendiges Untersuchungsverfahren. Außerdem ist es in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchenden abhängig, was dazu führt, dass sie keine große Verbreitung in diesem Zusammenhang finden. [77] Zusätzlich dazu besteht eine Kontraindikation bei Patienten mit magnetischen Implantaten wie Schrittmachern und Defibrillatoren. [77]

1.4.2 Druck-Volumen-Katheter

Derzeitiger Goldstandard ist die Messung der RV-Funktion mittels „Conductance-katheter“. [43] Durch die simultane Messung von Druck und Volumen des rechten Ventrikels werden grundlegende Parameter der Kontraktilität und Nachlast erfasst. [19, 43, 77]

Entwickelt von Baan et al, wird der Conductancekatheter verwendet, um eine direkte und kontinuierliche Messung der Volumina durchzuführen. [61] Das Verfahren wird sowohl links- als auch rechtsventrikulär zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Ventrikel-funktion verwendet. [4, 11, 14, 32, 33, 36, 37, 39, 40, 44, 55, 56, 70]

Gemessen wird hierbei die zeitlich veränderliche elektrische Leitfähigkeit des Blutes innerhalb des Ventrikels. Gemäß dem ohmschen Gesetz ist die Leitfähigkeit in erster Annäherung linear proportional zum aktuellen Blutvolumen. [3, 5, 9, 13, 19] Zur Verbesserung der Messung wird der Ventrikel in Segmente unterteilt. [3, 5, 9, 13, 19] Die Leitfähigkeit eines jeden Segments wird durch die Messung der Spannung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Elektroden ermittelt. [3, 5, 9, 13, 19]

Mittels nachfolgender Formel wird das jeweilige Volumen V_i über die Zeit t bestimmt:

$$V_i(t) = L^2 * \rho * G_i(t)$$

Formel 1: Berechnung der einzelnen Volumina [3, 5, 9, 13, 19]

$V_i(t)$ = zeitlich veränderliches Volumen von Segment i

L = Distanz zwischen den Elektroden

ρ = spezifischer Widerstand des Blutes

$G_i(t)$ = gemessene zeitlich veränderliche Leitfähigkeit von Segment i

Das Gesamtvolumen wird aus der Summe der fünf Segmentvolumina gebildet:

$$V(t) = L^2 * \rho * \sum_{i=1}^5 Gi(t)$$

Formel 2: Berechnung Volumen total [3, 5, 9, 13, 19]

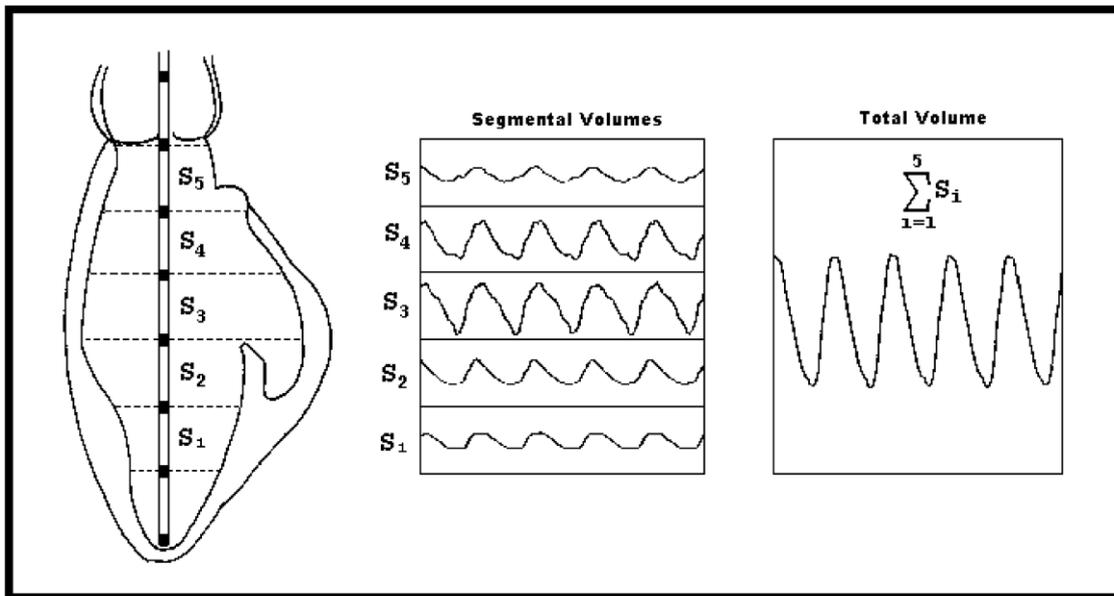


Abbildung 1: Berechnung Volumen total [19]

Entsprechend Abbildung 1 wird das Volumen zwischen der apikalen Elektrode und der ersten Messelektrode nicht beachtet. [3, 5, 9, 13, 19] Dies ist dadurch bedingt, dass die apikalste Elektrode eine Exzitationselektrode darstellt und somit nicht als Messelektrode verwendet werden kann. [3, 5, 9, 13, 19] Um das Volumen in der Praxis nicht zu vernachlässigen wird es annäherungsweise als 1/3 des Volumens von Segment 1 berechnet. [3, 5, 9, 13, 19]

Konstruktionsbedingt misst der Conductancekatheter nicht nur den Leitwert des Blutes, sondern auch den des umliegenden Gewebes. Aus diesem Grund muss die sog. "parallele Leitfähigkeit" als Korrektionsvolumen (V_c) in die Gleichung einbezogen werden. [3, 5, 9, 13, 19]

Weiterhin ist es in der Praxis nötig, einen sog. „slope Faktor“ (α) mit in die Gleichung einzubeziehen, um das errechnete Volumen an die gemessene Leitfähigkeit anzupassen. [3, 5, 9, 13, 19] Der Wert (α) ist determiniert von 0,5 bis 1,2.

Nach Einführung dieser beiden Korrekturparameter ergibt sich folgende Formel: [3, 5, 9, 13, 19]

$$V(t) = \frac{1}{\alpha} (L^2 * \rho * \sum_{i=1}^5 Gi(t) - Vc)$$

Formel 3: Berechnung Gesamtvolumen mit Korrekturfaktoren [3, 5, 13, 19]

Zusätzlich zu dem oben genannten zeichnet der Conductancekatheter alle vier Millisekunden parallel zum Volumen auch den im Ventrikel herrschenden Druck auf. [3, 5, 9, 13, 19]

Eine Verknüpfung dieser beiden Werte ermöglicht eine Bestimmung der Druck-Volumen-Beziehung innerhalb des Ventrikels. Eine graphische Darstellung in Form eines Druck-Volumen-Diagramms ist somit ebenfalls möglich. Daraus lassen sich wichtige Parameter zur ventrikulären Funktion bestimmen. [3, 5, 9, 13, 19]

1.4.2.1 Systolische Funktion des rechten Ventrikels

Der derzeitige Goldstandard in vivo zur Beschreibung der ventrikulären Kontraktilität ist die kontinuierliche Messung der maximalen Elastance (E_{max}). [77]

Durch Messungen am linken Ventrikel ist bekannt, dass E_{max} häufig mit dem Ende der Systole zusammenfällt und damit der endsystolischen Elastance (E_{es}) entspricht. [77] Die maximale Elastance des linken Ventrikels findet sich somit zum Zeitpunkt des Quotienten aus endsystolischem Druck (ESP) und endsystolischem Volumen (ESV). Dieser Zeitpunkt stellt die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) dar. [77]

In der grafischen Darstellung sind die Druck-Volumen-Diagramme des linken Ventrikels annähernd rechteckig und weisen fast vollständig isovolumetrische Abschnitte auf.

Die Druck-Volumen-Diagramme des rechten Ventrikels sind jedoch aufgrund des niedrigen pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes eher dreieckig geformt. Somit ist die maximale Elastance (E_{max}) bei gesunden Menschen häufig vor dem Ende der Systole erreicht. [77]

Durch die Zunahme des Druckwiderstandes bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie verändert sich jedoch die Form des Druck-Volumen Diagramms. [77] Es kommt zu einem rechtsventrikulären Druckanstieg während der Auswurfphase mit Höchstwerten

im Bereich des Endes der Systole. [77] Somit ist die maximale Elastance (E_{\max}), wie beim linken Ventrikel, zum Zeitpunkt des endsystolischen Druckes erreicht und entspricht damit dem Punkt der endsystolischen Elastance (E_{es}). [77]

Die aktuelle Forschung bietet zwei Methoden zur Messung der Kontraktilität: die Multi-Beat und die Single-Beat Methode. [77]

Die als Goldstandard geltende Multi-Beat Methode basiert darauf, dass mehrere Herzschläge mit unterschiedlichen Volumina (erreicht durch eine Vena cava Ballonokklusion) kontinuierlich aufgezeichnet werden. Eine Alternative stellt ein anderer Multi-Beat Ansatz dar, bei welchem die Vorlast durch ein Valsalva Manöver verändert wird. [64, 77]

Pro Herzschlag wird der jeweilige ESPVR Punkt bestimmt und anschließend die einzelnen Punkte durch eine Gerade verbunden. Die Steigung dieser Geraden wird errechnet und ergibt den Wert der E_{es} . [35, 64]

Eine kontinuierliche Messung der rechtsventrikulären Volumina und Drücke lässt sich im klinischen Alltag nur bedingt kosten- und zeiteffizient realisieren. Gleiches gilt für die (notwendige) Senkung der venösen Vorlast. Daher wurde eine Single-Beat Methode entwickelt. Diese beruht auf einer Extrapolation der rechtsventrikulären Druckkurve in eine Sinuskurve (siehe dazu Abbildung 2, S. 10). [77] Diese Methode wurde zuerst für den linken Ventrikel evaluiert und in der Folge, mittels tierexperimentellen Studien für den rechten Ventrikel validiert. [77]

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Single-Beat-Methode gewählt, da auf eine invasive Vorlastsenkung verzichtet werden sollte. Grundlage für die hier verwendete rechtsventrikuläre Single-Beat-Methode stellt eine Publikation von Brimouille et al. dar, [11] welche auf Erkenntnissen von Maughan et al. basiert.

Diese führten Studien an isolierten Hundeherzen durch, um den Kontraktilitätszustand des rechten Ventrikels zu erfassen. [42] Der Versuchsaufbau ermöglichte eine kontinuierliche unmittelbare Druckmessung unter kontrollierbaren Volumenverhältnissen über mehrere Stunden. [42] Auf diese Weise konnte die endsystolische Druck-Volumen Beziehung (ESPVR) unter isovolumetrischen Bedingungen ermittelt werden. [42] Bereits hier zeigte sich, dass die Druckkurve eines isovolumetrisch arbeitenden rechten Ventrikels annähernd einer Sinuskurve entspricht. An ihrem höchsten Punkt enthält sie den maximal vom Ventrikel erreichbaren Druck (P_{\max}). [11, 42]

Die Ergebnisse der Forschung wurden von Brimouille et al. später erneut aufgegriffen und evaluiert. Es wurde festgestellt, dass die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung in ausstoßenden Herzschlägen vergleichbar mit der ESPVR unter isovolumetrischen Bedingungen ist. [11]

Somit besteht die Möglichkeit P_{max} eines ausstoßenden und somit normal arbeitenden rechten Ventrikels an Hand einer aufgezeichneten Druckkurve zu berechnen. [11]

Entscheidend hierfür ist die Annahme, dass die isovolumetrischen Anteile eines auswerfenden Herzschlags in eine Sinuskurve extrapoliert werden können. [11]

Der Kontraktilitätsparameter E_{es} wird dann als Steigung der Tangente von P_{max} zum Druck-Volumen-Diagramm (genauer zum endsystolischen Druck [P_{es}]-Volumen [ESV] Punkt) errechnet (siehe Abbildung 2). [77]

$$E_{es} = \frac{P_{max} - ESP}{SV}$$

Formel 4: Berechnung E_{es} [11]

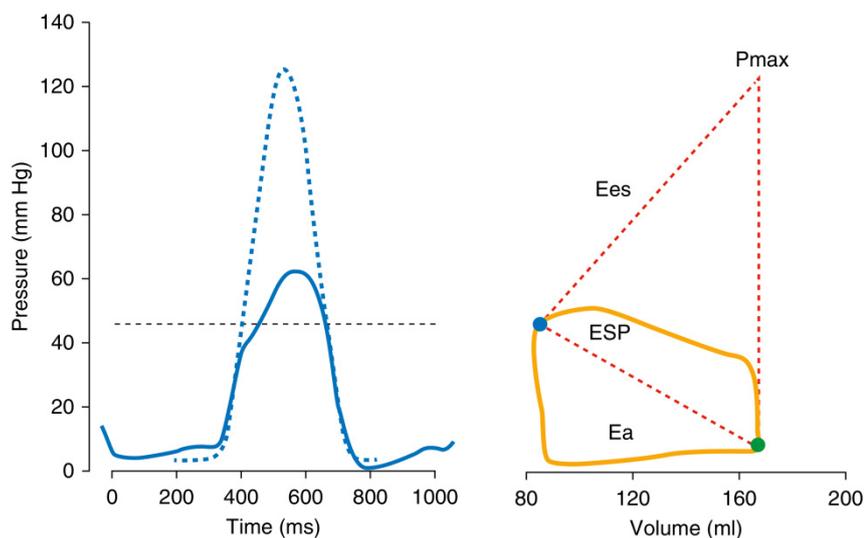


Abbildung 2: Single Beat Methode zur Messung der rechtsventrikuloarteriellen Koppelung [66]

Links: maximaler erreichbarer Druck (P_{max}) eines isovolumetrischen Herzschlags errechnet mit einer Sinuswellenextrapolation des ausstoßenden Herzschlags unter Nutzung der Werte vor der maximalen ersten Ableitung der Druckentwicklung während der Zeit (dP/dt) und nach der Minimalen dP/dt .

Rechts: Eine gerade Linie wird von P_{max} und der enddiastolischen Volumen (EDV) Tangente zum endsystolischen Druck (ESP) – Volumen (ESV) Punkt gezogen. Wie im Bild sichtbar, entspricht die maximale rechtsventrikuläre Elastance (E_{max}) dem Ende der Systole (E_{es}). Die arterielle Elastance E_a wird definiert durch den Quotienten aus ESP/S Schlagvolumen

Eine enge Konformität zwischen der direkten Messung von P_{\max} (durch Abklemmen der Hauptarterie des pulmonalen Kreislaufs für einen Schlag) und der mathematischen Berechnung von P_{\max} konnte in einer großen tierexperimentellen Studie (allerdings ohne pulmonale Hypertonie) nachgewiesen werden. [77]

1.4.2.2 Rechtsventrikuläre Nachlast und ventrikuloarterielle Koppelung

Die Messung der systolischen Funktion sollte idealerweise nachlastunabhängig, also konstant in Bezug auf einen großen Bereich von plötzlichen Laständerungen erfolgen. [77] Diese Anforderung wird durch Verwendung eines berechneten E_{\max} Punktes in vivo erfüllt. [77] Dieser Umstand liegt darin begründet, dass E_{\max} der einzige Punkt im Druck-Volumen-Diagramm ist, welcher sowohl bei rein isovolumetrisch arbeitenden Herzen (experimentell) als auch bei in vivo arbeitenden Herzen im exakt gleichen Wertbereich zu finden ist. [77] Somit gilt dieser Punkt als optimaler Transfer eines isoliert arbeitenden Muskels, also einer Spannungs-Längen-Beziehung auf eine Druck-Volumen-Beziehung wie sie beim intakten Herz zu finden ist. [77]

Die rechtsventrikuläre Nachlast wird, entsprechend dem Gesetz von Laplace, durch die Wanddicke und den vom Ventrikel erzeugten Druck bestimmt. [1] Der generierte Druck ist abhängig vom pulmonal vaskulären Widerstand (PVR), der Dehnbarkeit oder der Kapazität der pulmonalen Gefäße, den Pulsreflexionen der Pulmonalarterien sowie der Trägheit des Blutes. [1, 45] Rechnerisch können die Anteile aller genannten Faktoren aus der Druckkurve entnommen werden. [1] Die pulmonalarterielle Impedanz stellt den umfassendsten Parameter dar, der durch diese Messung bestimmt werden kann. [1] Es ist im klinischen Alltag nicht möglich, alle Faktoren in vivo vollständig sicher zu eruieren, daher ist die Impedanz wenig praktikabel und findet kaum Anwendung. [45]

Eine einfachere und praktikablere Methode besteht in der Berechnung der arteriellen Elastance (E_a) anhand des Druck-Volumen-Diagramms. [77] Die E_a wird errechnet als Quotient aus endsystolischem Druck (ESP) und Schlagvolumen (SV). [57, 63, 77]

$$E_a = \frac{ESP}{SV}$$

Formel 5: Berechnung E_a [77]

Die an die Nachlast gekoppelte Kontraktilität wird durch das Verhältnis von Ees/Ea definiert. [77]

Kardiovaskuläre Leistung und Energetik sind dann optimal gekoppelt, wenn das Ejektionsvolumen des Ventrikels komplett vom peripheren Gefäßbett aufgenommen werden kann. Dies bedeutet, dass die mechanische Energie des Ventrikels komplett an das arterielle System weitergegeben wird. [34, 60, 80] Bei optimaler mechanischer Koppelung ist der Wert Ees/Ea = 1. Der optimale ventrikuloarterielle Energietransfer erfolgt bei Werten von Ees/Ea = 1,5-2. [77] Bei iPAH Patienten beträgt das mittels Conductance-Katheter und Valsalva-Multibeat-Ansatz [64] gemessene Ees/Ea Verhältnis $2,1 \pm 1,0$. [77]

Ein zentraler Faktor ist die Variabilität von Ees und Ea basierend auf der Messmethode. Studienseitig wurde aufgezeigt, dass durch die Single-Beat-Methode erhobenen Werte geringer ausfallen, als die mittels Multi-Beat-Methode ermittelten Parameter. Die Implikation dieses Umstandes darf nicht unterschätzt werden, da der Erwartungshorizont zunächst in einer anderen Ebene liegt. [77]

1.4.2.3 Vereinfachte Möglichkeit zur Darstellung der ventrikuloarteriellen Koppelung

Mit Hilfe klinischer Studien wurde ermittelt, dass der Kontraktilitätsparameter Ees annähernd dem Quotienten aus endsystolischem Druck und endsystolischem Volumen entspricht. [76] Die für die Messung der Nachlast entscheidende arterielle Elastance (Ea) berechnet sich aus endsystolischem Druck und Schlagvolumen. [76]

Eine vereinfachte Methode zur Messung der RV arteriellen Koppelung wurde in mehreren Studien bereits untersucht. [76, 77] Bei dieser Methode werden ESV und SV im MRT gemessen und ins Verhältnis gesetzt, sodass daraus folgende Formel entsteht: [76]

$$\frac{ESP/ESV}{ESP/SV}$$

Formel 6: Vereinfachte Berechnung der ventrikuloarteriellen Koppelung reduziert auf Volumina

Durch Kürzung dieses Terms entsteht die Formel

$$\frac{SV}{ESV} = \frac{Ees}{Ea}$$

Formel 7: Vereinfachte Berechnung der ventrikuloarteriellen Koppelung nach Kürzen

1.5 Ziele der Arbeit

Aus den bisherigen Ausführungen leiten sich verschiedene Aufgaben und Annahmen in Bezug auf die Zielsetzung dieser Arbeit ab. Zunächst gilt es einen Absolutwert der rechtsventrikuloarteriellen Koppelung zu finden. Da es zu diesen Werten noch keinen studiengestützten Normwertbereich gibt, muss auf Grundlage dieser Arbeit ein solcher eruiert werden. Durch den Normwertbereich ist es zukünftigen Forschungen möglich eine bessere Vergleichsebene zu ermitteln.

Als zweiter Arbeitsschritt werden die, durch Messung mittels Conductance-Katheter erhobenen rechtsventrikulären Koppelungs-Parameter (E_{es}/E_a) mit dem bislang nicht validierten Surrogatparameter (SV/ESV) in Vergleich gesetzt. Ziel dabei ist, eine belastbare Korrelation zwischen invasiver und nichtinvasiver Messmethode zu erhalten.

Der dritte und damit letzte Ansatzpunkt bezieht sich auf eine Assoziation zwischen den durch Druck-Volumen-Katheter erhobenen Daten und den mittels Rechtsherzkatheter gewonnenen Werten. Ziel ist eine fundierte Aussage über die Wertichtigkeit der rechtsventrikuloarteriellen Koppelung treffen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Studiendesign

Im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurden Patienten mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) oder einer chronisch thromboembolischen PH (diagnostiziert nach den gültigen Leitlinien [20]) analysiert, welche zwischen Januar 2016 und Juli 2018 an der Right heart I Studie (NCT03403868) teilnahmen. Von jedem Patienten liegt eine schriftliche Zustimmung zur Teilnahme vor. Alle Probanden erhielten bereits bei Eintritt eine gezielte PAH-Therapie nach aktuellem Versorgungsstandard. Die Diagnose wurde von einem interdisziplinären Team, bestehend aus Pneumologen und Radiologen evaluiert, bevor die Patienten in die Studie aufgenommen wurden.

Am ersten Tag der Studie durchliefen alle Patienten eine cMRT Untersuchung, am darauffolgenden Tag erfolgte die Katheterisierung mittels Swan-Ganz und Conductance-Katheter.

Die Untersuchungen entsprachen alle den Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Die Planung und Durchführung der Messungen wurde in einem Studienprotokoll beschrieben und gerechtfertigt. Das Studienprotokoll wurde im Vorfeld von der unabhängigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen beurteilt und genehmigt (Genehmigungsnummer 108/15).

2.2 Verwendete Materialien

2.2.1 Abdeckmaterial

Abdecktuch	Hersteller
Lochtuch sk (50x60cm)	Mölnlycke Health Care, Göteborg, Schweden
OP Tuch (75x90cm)	Mölnlycke Health Care, Göteborg, Schweden
Großes Abdecktuch	Mölnlycke Health Care, Göteborg, Schweden

Tabelle 2: Abdeckmaterial

2.2.2 Desinfektionsmittel

Desinfektionsmittel	Hersteller
Kodan Tinktur forte, farblos	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland

Tabelle 3: Desinfektionsmittel

2.2.3 Spritzen

Spritze	Hersteller
Injekt 5ml / Luer Solo	BBraun, Melsungen, Deutschland
Injekt 20ml / Luer Solo	BBraun, Melsungen, Deutschland
Picco50 Radiometer Arterial blood sampler 2ml	Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Dänemark

Tabelle 4: Spritzen

2.2.4 Nadeln

Nadel	Hersteller
Eclipse Needle with SmartSlip 21Gx1 ½TW	BD, Franklin Lakes, USA

Tabelle 5: Nadeln

2.2.5 Zugangsmaterial

Zugangsmaterial	Hersteller
Intradyn 6F Basis Set Intensivpflege	BBraun, Melsungen, Deutschland
Intradyn 8F Basis Set Intensivpflege	BBraun, Melsungen, Deutschland

Tabelle 6: Zugangsmaterial

2.2.6 Katheter

Katheter	Hersteller
Pressure-Volume Catheter	CD Leycom, BP Hengelo, Niederlande
Swan-Ganz- Thermodilutionskatheter	Edwards Lifescience, Unterschleißheim, Deutschland

Tabelle 7: Katheter

2.2.7 Medikamente

Medikament	Wirkstoff	Hersteller
Cephazolin Fresenius 2g	Cefazolin	Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Clindamycin Hikam 150mg/ml	Clindamycin	Hikam Pharma GmbH, Gräfeling, Deutsch- land
Heparin Natrium 25000	Heparin Natrium	Rathiopharm GmbH, Ulm, Deutschland
NaCl 0,9%	NaCl	BBraun, Melsungen, Deutschland
Multihance (Gd- BOPTA)	Gadobenate- dimeglumine	BRACCO Imaging, New Jersey, USA

Tabelle 8: Medikamente

2.2.8 Geräte

Gerät	Hersteller
Inca Modul	CD Leycom, BP Hengelo, Niederlande
Monitor M1526	Arbor Technology Corp., Zhong He, Taiwan
Sonographiegerät Capasee II	Toshiba medical Systems GmbH, Neuss, Deutschland
IntelliVue MP70	Philips Healthcare, Hamburg, Deutsch- land
MRT Avanto 1,5 Tesla	Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland

Tabelle 9: Geräte

2.2.9 Verbindungs- und Zuleitungssysteme

System	Hersteller
CO Set+ Geschlossenes Injektatverabreichungssystem für gekühltes Injektat	Edwards Lifescience, Unterschleißheim, Deutschland
Combitrans Monitoring Set Venoes	BBraun, Melsungen, Deutschland
Extension Line Typ: Heidelberger	BBraun, Melsungen, Deutschland
Intrafix SafeSet	BBraun, Melsungen, Deutschland
Druckverbinder 150cm blau codiert	Infumed GmbH, Westerstede, Deutschland

Tabelle 10: Verbindungs- und Zuleitungssysteme

2.2.10 Zubehör

Zubehör	Hersteller
Discofix C3SC	BBraun, Melsungen, Deutschland
Transflow Überleitungskanüle	Cardea GmbH&Co KG, Emersleben, Deutschland
EKG-Elektroden	ASID Bonz GmbH, Herrenberg, Deutschland
Medicomp 10x10cm	Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland
Wundverband 10x8cm	Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland
Wundverband 7,2x5cm	Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland
Ultraschall-Set kurz	CeMed GmbH, Neufra, Deutschland
OP Mantel	Mölnlycke Health Care, Göteborg, Schweden
Grüne OP Maske mit elastischen Schlaufen	NOBA Verbandmittel Danz GmbH & Co KG, Wetter, Deutschland
OP Haube, Mitlnaht	Mölnlycke Health Care, Göteborg, Schweden
OP Handschuhe aus Latex, puderfrei	Ansell N.P. Sdn Bhd, Melaka, Malaysia
Vasco Nitril white S,M,L	BBraun, Melsungen, Deutschland

Tabelle 11: Zubehör

2.2.11 Software

ConductNT 3.18	CD Leycom, Hengelo, Niederlande
GNU Octave 4.0.3	Copyright © 1998-2017 John W. Eaton.
Microsoft Office Excel 2013	Microsoft Corporation, Redmond, USA
Argus Software Package Version VE40A	Siemens Syngo MMWP, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland
SPSS Software Version 23.0	IBM, Armonk, NY, USA
Software R Version 3.4.3 ().	The R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria; https://www.R-project.org/

Tabelle 12: Software

2.3 Ablauf der Messung

Am ersten Tag der Untersuchung erfolgte die cMRT Messung durch die radiologische Abteilung des Universitätsklinikums Gießen nach festgelegtem Standard. Etwa 24 Stunden später erfolgte die diagnostische Rechtsherzkatheterisierung. Nach ausführlicher Aufklärung der Probanden wurden diese, wie üblich, zur Überwachung an EKG, NIBP und SpO₂ Fingerclip angeschlossen. Anschließend erfolgte die sonographische Darstellung der Vena jugularis interna. Als Folgeschritt wurde eine 8F Schleuse unter semisterilen Bedingungen mittels Seldinger-Technik angelegt.

Über die angelegte Schleuse wurde ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Edwards Lifesciences, Swan-Ganz TD, 7F, 110cm) eingeführt und bis zur Wedge-Position eingeschwenkt. Der aktuelle Wedge-Druck wurde in Atemruhelage ermittelt. Anschließend erfolgten zwei Basismessungen. Aufgezeichnet wurden der mPAP, der rechtsatriale Druck (RAP), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP) sowie der systolische und diastolische pulmonalarterielle Druck (sPAP und dPAP). Zusätzlich dazu wurde das Herzzeitvolumen (CO) mittels Thermodilutionsverfahren und unter Mittelwertbildung von drei bis fünf Einzelmessungen gewonnen. Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) wurde nach gängigen Standards (Siehe hierzu auch Kapitel 2.4) berechnet. Für den cardiac index wurde das Herzzeitvolumen auf die Körperoberfläche bezogen.

Im Anschluss an die oben genannten Messungen mittels Swan-Ganz-Katheter wurde ein Conductance-Katheter (CA-Nr 41063, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands) in das Gefäßbett eingeführt.

Nach der Verbindung mit dem intrakardialen Analysegerät (Inca[®], CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands) erfolgte die Kalibration wie vom Hersteller beschrieben.

Der Conductance-Katheter wurde unter sonographischer Kontrolle sowie mit Hilfe der einzelnen online Druck-Volumen-Segmente in den Apex ventriculi eingeführt. Es erfolgte die Aufzeichnung von Herzschlägen in Form von Druck-Volumen-Diagrammen in Atemruhelage.

2.4 Auswertung der Daten

2.4.1 Verwendete Daten der Swan-Ganz-Messung

Im Rahmen der Swan-Ganz-Messung wurden die Druckdaten kontinuierlich aufgezeichnet. Weiterhin wurde der cardiac index, je nach Verfügbarkeit, mittels direkter oder indirekter Fick-Methode ermittelt. Durch die Swan-Ganz-Messung konnte zusätzlich der PVR wie folgt berechnet werden:

$$PVR = \left(\frac{mPAP - PCWP}{HZV} \right) * 80$$

Formel 8: Berechnung PVR

2.4.2 Auswertung der Druck-Volumen-Kurven

Die mittels Conduct NT Software aufgezeichneten Druck-Volumen-Kurven wurden nach Beendigung der invasiven Messung ausgewertet. Nur bei guter Überlappung der Druck-Volumen-Kurven wurde die Single-Beat Methode verwendet. Im nächsten Schritt erfolgte das automatische Setzen der EDP und ESP Punkte durch die Software. Der EDP wurde mittels aufgezeichnetem EKG auf den Zeitpunkt der R-Zacke gesetzt, ESP wurde durch den Quotienten aus maximalem Druck und der Differenz von totalem und enddiastolischem Volumen ermittelt.

Dieser automatisierte Schritt wurde auf Plausibilität gegengeprüft und ggf. das EKG Signal invertiert, um die Markierungen für EDP und ESP anschließend manuell verändern zu können. Ziel war es, dass die Markierungen die Endpunkte von Systole und Diastole definierten.

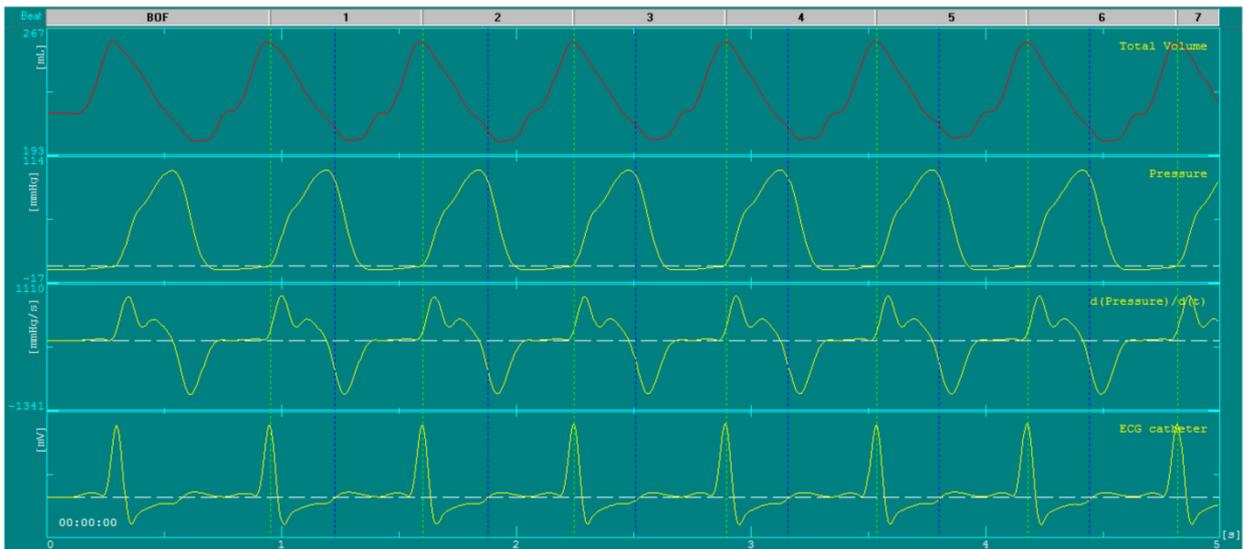


Abbildung 3: Setzen des EDP (grüne gestrichelte Linie) und ESP (blaue gestrichelte Linie)

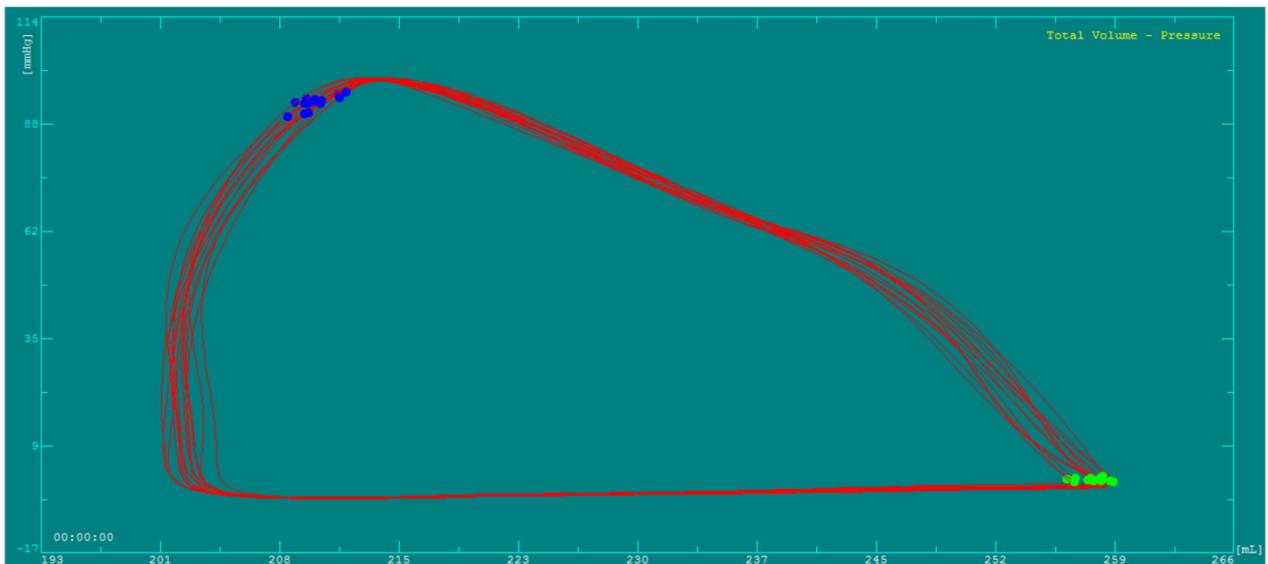


Abbildung 4: Druck-Volumen-Kurve mit gesetzten Markierungen für ESP und EDP

Im Anschluss wurde der, in Bezug auf die Gesamtphysiologie, plausible Schlag ausgewählt.

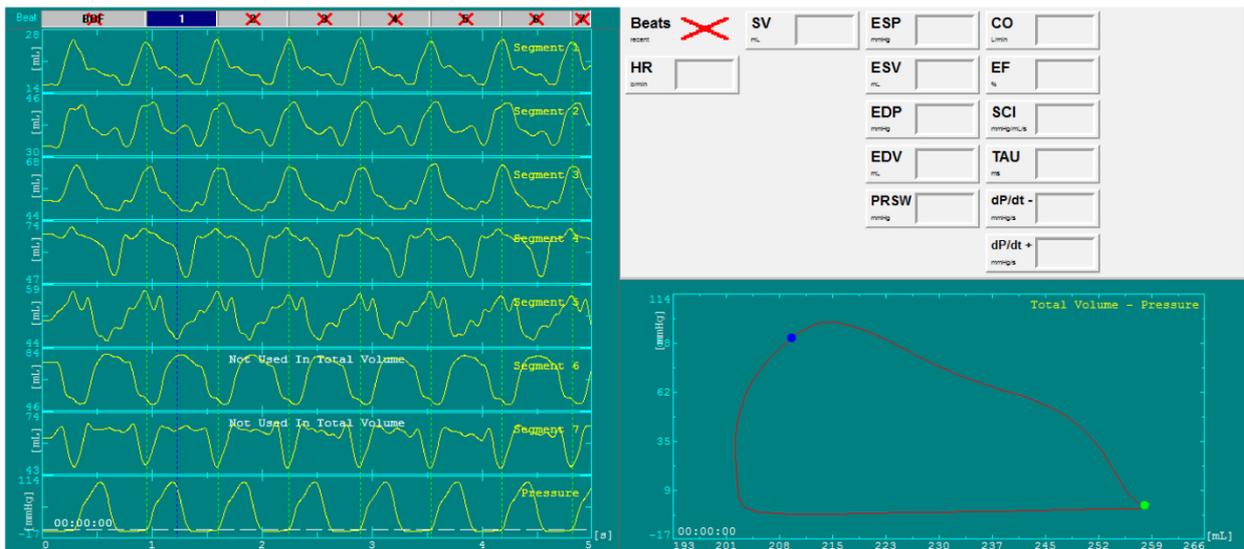


Abbildung 5: Auswahl der plausibelsten Kurve

Anhand der ausgewählten Kurve erfolgte die Volumenkalibration mittels der am Vortag im MRT bestimmten Volumina.

Aus der so bearbeiteten Kurve wurden im Anschluss die Werte für dP/dt sowie Druck extrahiert und in eine Excel Tabelle eingefügt.

Unter Zuhilfenahme der visuellen Darstellung der Software erfolgte die manuelle Festlegung der Steigungsgradmaxima und -minima der Druckkurve. Die zu diesen Bereichen zugeordneten Druckwerte wurden entnommen und als Ausgangspunkte zur Erstellung einer Sinuskurve verwendet.

Zur Extrapolation dieser Sinuskurve wurden die entsprechenden Wertebereiche in eine von Prof. Buhmann eigens dafür entwickelte Formel eingefügt. Diese Formel verwendet die eingegebenen Wertebereiche als linken und rechten Abschnitt einer Sinuskurve. Mittels der Methode der kleinsten Quadrate nach Levenberg-Marquardt wurde anschließend eine zu den Werten passende Sinuskurve extrapoliert, welche an ihrem höchsten Punkt den vom Ventrikel maximal erreichbaren Druck (P_{max}) anzeigt.

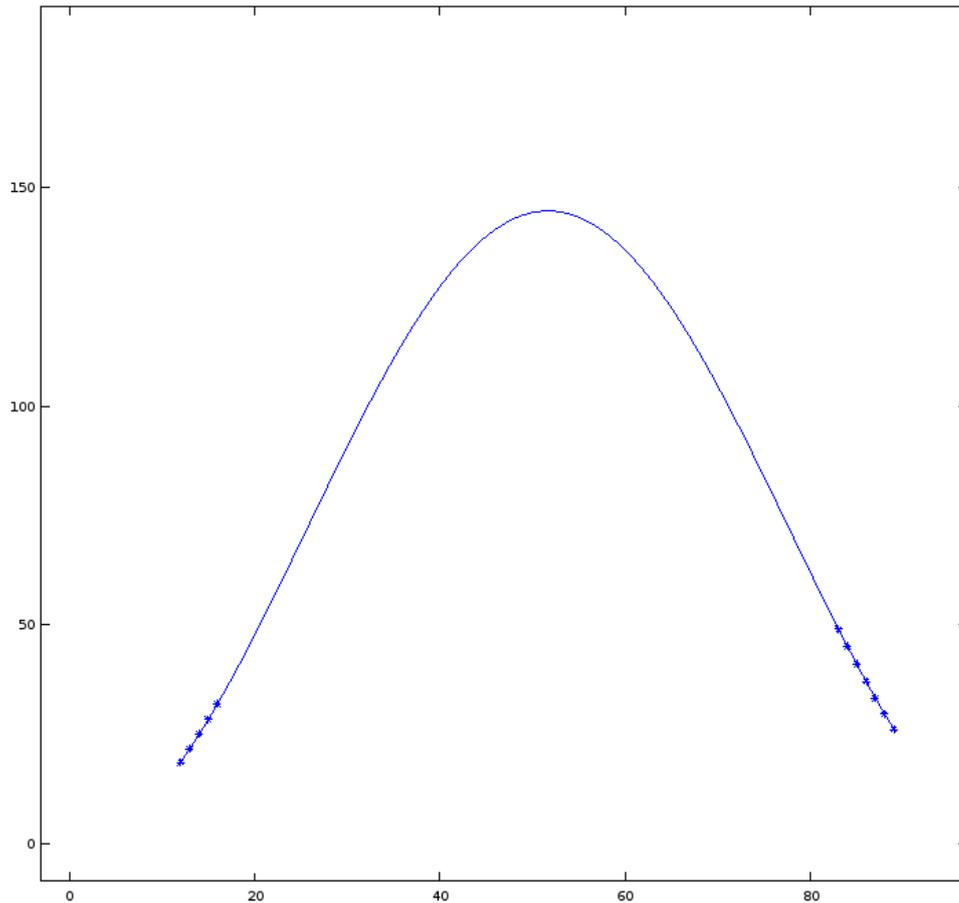


Abbildung 6: Extrapolation einer Sinuskurve und Ermittlung von Pmax

Mit dem so erhaltenen Pmax und den per Conductance-Katheter ermittelten Werten SV und ESP wurden die zur Druck-Volumen-Kurve gehörigen Werte Ees und Ea sowie Ees/Ea berechnet.

Prototypisch:
$$Ees = \frac{(Pmax-ESP)}{SV} = \frac{(144,75-91)}{103} = 0,52184466$$

$$Ea = \frac{ESP}{SV} = \frac{91}{103} = 0,88349515$$

$$\frac{Ees}{Ea} = \frac{0,52184466}{0,88349515} = 0,59065934$$

Formel 9: Berechnung Ees, Ea und Ees/Ea anhand einer Beispielmessung

2.4.3 Auswertung der MRT

Die cMRT-Bildgebung erfolgte mittels eines 1,5 Tesla MRT der Firma Siemens (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). Ausgewertet wurden Bilder einer balancierten SSFP cine Sequenz (steady state free precession) im Zwei-, Drei- und Vierkammer-Blick sowie in der kurzen Achse, der sog. black-blood imaging, dem T2 Turbo spin-echo und der LGE (T1 Gradientecho mit inversion recovery).

Alle Aufnahmen wurden unter Berücksichtigung von Artefakten durch magnetische Suszeptibilität oder kardiale-, diaphragmale- und respiratorische Bewegungen beurteilt. Das systolische und diastolische Volumen wurde an Hand von Darstellungen aus der axialen und aus der kurzen Achse errechnet. Zur Darstellung der Enddiastole wurde das erste Bild im Anschluss an die R-Zacke des EKG verwendet. Die Darstellung der Endsystole wurde durch die visuell kleinste Fläche des Ventrikels definiert. Die endokardialen Konturen des rechten Ventrikels wurden per Hand unter Ausschluss der Trabekel und der Papillarmuskeln bestimmt. Die einzelnen Volumina wurden unter Verwendung der Simpsons-Regel ermittelt.

Jeder Patient wurde durch zwei erfahrene Untersucher analysiert und die Ergebnisse wurden anschließend gemittelt.

Die EF wurde wie folgt berechnet:

$$EF = \frac{(EDV - ESV)}{EDV}$$

Formel 10: Berechnung EF aus MRT Volumina

2.4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der SPSS Software Version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) sowie der Software R Version 3.4.3 (The R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.R-project.org/>). Mittels Kolmogorov-Smirnov Test und visueller Analyse der Histogramme wurde eruiert, ob die gewonnenen Werte einer Gaußnormalverteilung entsprachen. Parameter, welche nicht normalverteilt vorlagen wurden logarithmisch transformiert und erneut mittels Kolmogorov-Smirnov-Methode getestet. Die Assoziation zwischen den einzelnen Parametern wurde mittels linearer Regression analysiert. Die *P* Werte wurden mittels t-Test mit der Nullhypothese $b=0$ ermittelt.

Unterschiede zwischen multiplen Gruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test, oder mittels paarweisen Vergleichs im Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

Zur Ermittlung eines möglichst präzisen und die RV-Maladaptation am besten diskriminierenden Ees/Ea Cut-Off-Werts wurde eine receiver-operating-characteristic-Kurve (ROC-Kurve) mittels Youden-Index analysiert. [52]

Die rechtsventrikuläre Maladaptation und damit das bevorstehende Rechtsherzversagen wurden in der vorliegenden Arbeit durch eine rechtsventrikuläre EF $<35\%$ definiert. In Zum direkten Vergleich wurden die erhobenen Daten von SV/ESV und Ees/Ea in ein gemeinsames ROC-Modell eingezeichnet. Die Multikolarität wurde mittels variance-inflation-factor ermittelt. Für alle Analysen wurde $P<0.05$ als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Eingeschlossenes Probandenkollektiv

Nach Auswertung aller Datensätze ergibt sich folgendes Bild. Die Geschlechterverteilung ist nahezu ausgeglichen und das Alter liegt im Mittel bei 55 Jahren. Nach Aufspaltung in PH-Untergruppen zeigt sich eine Häufung der idiopathischen PAH. Die weiteren Untergruppen sind weniger stark aber annähernd gleich vertreten. Der überwiegende Teil der Probanden bekommt bereits eine zweifach oder dreifach Kombinationstherapie. Besonders oft werden Endothelinrezeptorantagonisten eingesetzt, hingegen kommen Prostanoiden in der Probandengruppe seltener vor. Weiterhin ist ersichtlich, dass bei allen Probanden eine fortgeschrittene funktionelle WHO-Klasse und eine stark verminderte 6-Minuten Gehstrecke vorliegen.

Eine genaue statistische Auswertung der mittels Rechtsherzkatheterisierung erhobenen Daten sowie eine exakte Angabe der Verteilung der oben genannten Werte sind der folgenden Tabelle 14 zu entnehmen.

Die Tabelle zeigt außerdem, dass bei allen Probanden ein stark erhöhter und damit PH definierender mPAP mit Werten von 43 [34-52] vorliegt.

Eine Steigerung des pulmonal vaskulären Widerstandes mit Werten von 6,9 [4,3-9,8] Wood Units zeichnet sich ebenfalls ab. Die Werte des rechtsatrialen Druckes (RAP) (7 [5-9]mmHg) des cardiac index ($2,82 \pm 0,65$ L/min/m²) (HZV) sowie des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP) (9 ± 3 mmHg) liegen im Mittel über alle 42 Patienten im Normalbereich.

	Patienten mit PH (n=42)
Männlich/Weiblich, n/n	20/22
Alter, Jahre	55 [48–65]
PH Untergruppe, n (in%)	
Idiopathische PAH	28 (67)
Angeborene PAH	1 (2)
PAH assoziiert mit	7 (17)
HIV Infektion	1
Portaler hypertension	2
Bindegewebserkrankung	3
Angeborenem Herzfehler	1
Chronisch thromboembolischer PH	6 (14)
Kombinationstherapie, n (%)	
Duale Therapie	13 (31)
Triple Therapie	10 (24)
Behandlung, n (%)	
Phosphodiesterase 5 inhibitor	19 (45)
Endothelinrezeptorantagonist	23 (55)
Lösliche Guanylatcyclaseinhibitoren	16 (38)
Prostanoide	8 (19)
WHO Funktionsklasse, n (%) *	
I	2 (5.0)
II	13 (32.5)
III	25 (62.5)
6 Minuten Gehstrecke, m *	425 [314–490]
Trikuspidalklappen regurgitation, n (%) **	
Keine/milde	16 (41)
Moderate	15 (39)
Schwere	8 (20)
Rechtsherzkatheter	
mPAP, mm Hg	43 [34–52]
RAP, mm Hg	7 [5–9]
PVR, WU	6.9 [4.3–9.8]
Cardiac index, L/min/m ²	2,82±0.65
PAWP, mm Hg	9±3

Tabelle 13: Charakteristika und Hämodynamik der Probanden

Die Werte sind, sofern nicht anders angegeben, als mean ± Standardabweichung (für normalverteilte Parameter) oder als median [Interquartilsabstand] (für nicht normalverteilte Parameter) angegeben.
*n=40, **n=39.

3.2 Druck-Volumen-Katheter und kardiale MRT Messung

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Druck-Volumen-Katheter-Messungen bezogen auf die Gesamtheit aller 42 Probanden.

	Patienten mit PH (n=42)
Ea, mm Hg/mL	0,74 [0,45–1.04]
Ees, mm Hg/mL	0,49 [0,35–0.74]
Ees/Ea ratio	0,73 [0,47–1.07]
RV EDP, mm Hg	7 [3–11]

Tabelle 14: Druck-Volumen-Katheter-Messwerte

Die Werte sind als Median [Interquartilsabstand] (nicht normalverteilte Daten) angegeben.

Der die Nachlast bestimmende Parameter Ea ist über den Index aller untersuchten Probanden bei einem Median von 0,74 und einem Interquartilsabstand von 0,45 bis 1,04 mmHg/ml befindlich. Hingegen liegt der Wert für Ees auf einem Median von 0,49 bei einem Interquartil von 0,35 bis 0,47 mmHg/ml. Der Ees/Ea-Quotient liegt über n bei einem Median von 0,73 und einem Interquartil von 0,47 bis 1,07. Zusätzlich liegt der enddiastolisch gemessene rechtsventrikuläre Druck (RV EDP) bei 7 mmHg und einem Interquartil von 3 bis 11 mmHg.

Die Auswertung der cMRT Messungen ergaben eine deutliche Dilatation des rechten Ventrikels. Das enddiastolische Volumen liegt ebenso wie das endsystolische Volumen deutlich über der Norm. [48]

Die rechtsventrikuläre Masse innerhalb der hier durchgeführten Studie lag im Median bei 35 g/m² diastolisch und im Mittel bei 36g/m² systolisch. Belastbare Vergleiche konnten durch die vorhandenen Metanalysen nicht gezogen werden. [8] Durch die cMRT-Untersuchung ist eine Erweiterung des rechten Ventrikels, eine deutliche Hypertrophie sowie eine im Vergleich zur Norm verminderte rechtsventrikuläre EF zu beobachten. [48]

	Patienten mit PH (n=42)
RV EDV/BSA, mL/m ²	104 [83–143]
RV ESV/BSA, mL/m ²	62 [45–101]
Diastolische RV Masse/BSA, g/m ²	35 [27–50]
Systolische RV Masse/BSA, g/m ²	36±14
RV Masse/Volumen Quotient, g/mL	0.33 [0.25–0.44]
RV EF, %	39 [28–49]
RV SV/ESV	0.66 [0.33–1.01]

Tabelle 15: Kardiale MRT Messungen

Die Werte sind als mean ± Standardabweichung (bei normalverteilten Daten) oder als Median [Interquartilsabstand] (bei nicht normalverteilten Daten) angegeben.

Abbildung 15 zeigt zwei beispielhafte cMRT Messungen mit den zugehörigen Druck-Volumen-Diagrammen des jeweiligen Probanden.

Die obere linke Darstellung zeigt das cMRT des Herzens eines PH-Patienten im frühen Stadium der rechtsventrikulären Maladaptation und somit noch gut erhaltener ventrikuloarterieller Koppelung. Zu erkennen ist ein nahe dem Normwert liegender endsystolischer und enddiastolischer Druck und draus folgend ein gut erhaltener Ees/Ea Quotient (Abbildung 7 unten links).

Oben rechts ist der cMRT Befund eines PH Patienten mit bereits fortgeschrittener Dilatation und somit eingeschränkter Koppelung dargestellt. Auffällig sind das massiv erhöhte enddiastolische und endsystolische Volumen des Patienten und konsekutiv ein stark eingeschränkter ventrikuloarterieller Koppelungsquotient (Abbildung 7 unten rechts).

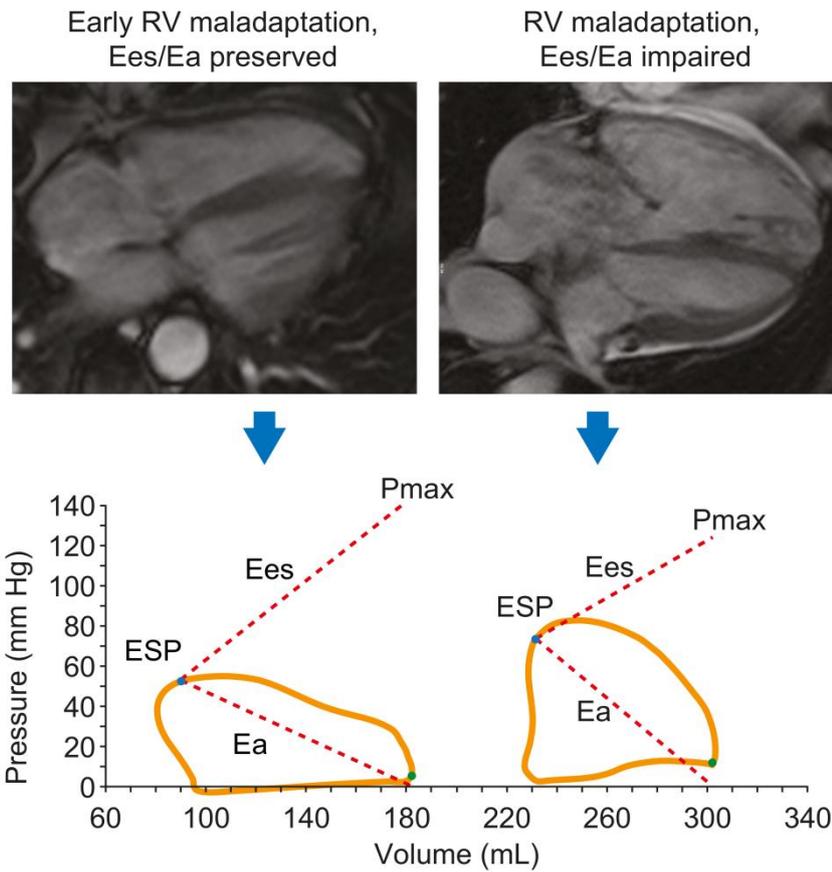


Abbildung 7: Beispielhafte cMRT Messung mit entsprechendem Druck-Volumen-Diagramm bei erhaltenem Ees/Ea Quotienten und beginnender Maladaptation (links) sowie bei eingeschränkter rechtsventrikuloarterieller Koppelung und fortgeschrittener Fehlanpassung (rechts)

Nach bisherigem Kenntnisstand gibt es keinen Ees/Ea Grenzwert welcher auf eine schlechte rechtsventrikuloarterielle Koppelung hindeutet. Um den Ees/Ea Wertebereich in Bezug auf die rechtsventrikuläre Maladaptation zu analysieren, erfolgte die Einteilung des enddiastolischen RV Volumens, der RV Masse, des RV Masse/Volumen Quotienten sowie der RV EF in drei Gruppen (tertile), welche das Stadium der Anpassung widerspiegeln und eine übersichtlichere Zuordnung ermöglichen sollen.

cMRT Messungen	Untergruppe		
	1	2	3
RV EDV/BSA, mL/m ²	<93.1	93.1–124.7	>124.7
RV Masse diastolisch/BSA, g/m ²	<29.6	29.6–44.8	>44.8
RV Masse/volume, g/mL	<0.27	0.27–0.40	>0.40
RV EF, %	<34.5	34.5–45.7	>45.7

Tabelle 16: Maladaptationsuntergruppen der mittels cMRT erhobenen RV-Parameter Volumen, Masse, Masse/Volumen Quotient und EF

Die Methode der Einteilung in Tertile wurde bereits in vorherigen Studien genutzt, um die prognostische Relevanz von Ea dazustellen. [53]

Diesen Tertilen wurden im Folgenden numerische Cluster zugewiesen. Anschließend wurden die erhobenen Kopplungsdaten anhand dieser Untergruppen stratifiziert.

Die Auswertung des Ees/Ea-Quotienten bezogen auf das enddiastolische Volumen (unterteilt nach Untergruppen der Maladaptation) ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden der Gruppe 1 und der Gruppe 3. So zeigen die Probanden der beiden Gruppen mit erhöhtem enddiastolischem Volumen einen signifikant geringeren Ees/Ea Quotienten. ($P < 0.044$). Daraus ist zu folgern, dass sich die ventrikuloarterielle Koppelung mit fortschreitender Dilatation deutlich verschlechtert.

Untergruppe der RV Maladaptation	Ees/Ea	
	Median	IQR
RV EDV/BSA		
1	0.89	0.68–1.19
2	0.58	0.37–1.14
3	0.61	0.45–0.79

Tabelle 17: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der RV EDV Untergruppen

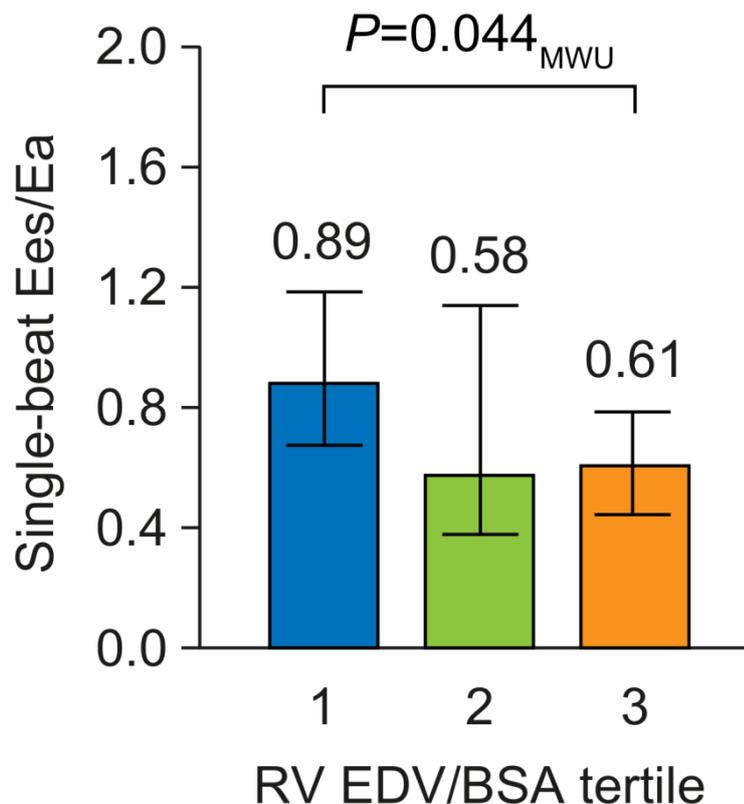


Abbildung 8: Ees/Ea Quotient in Bezug auf das RV EDV unterteilt nach Maladaptationsgraden

Die Werte sind wie in Tabelle 17 ersichtlich als Median [Interquartilsabstand] (nicht normalverteilte Daten) angegeben. Die Unterschiede zwischen den Untergruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Bei Betrachtung der ventrikuloarteriellen Koppelung, stratifiziert anhand der drei Untergruppen der Maladaptation in Bezug auf die diastolische Masse, ist zu sehen, dass der Ees/Ea-Quotient mit zunehmender Myokardmasse deutlich abnimmt. ($P = 0.012$). Daraus ist zu folgern, dass eine erhöhte myokardiale Masse nicht zwangsläufig zu einer verbesserten Kontraktilität und somit einer ausreichenden Koppelung führt.

Untergruppe der RV Maladaptation	Ees/Ea	
	Median	IQR
Diastolische RV Masse /BSA		
1	1.09	0.81–1.44
2	0.65	0.38–0.87
3	0.56	0.44–0.76

Tabelle 18: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der Untergruppen der diastolischen RV Masse

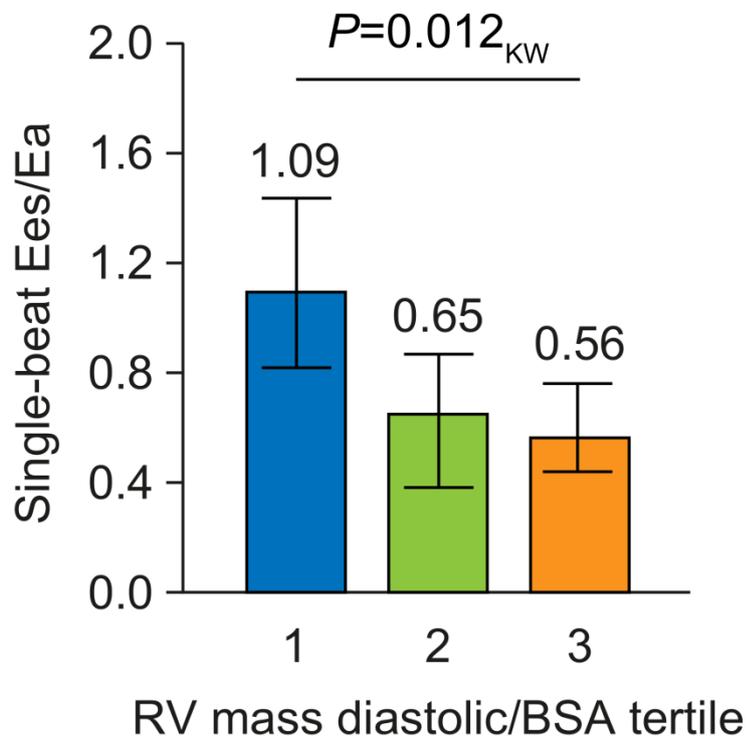


Abbildung 9: Ees/Ea Quotient in Bezug auf die diastolische RV Masse unterteilt nach Maladaptationsgraden

Die Werte sind wie in Tabelle 18 ersichtlich als Median [Interquartilsabstand] (nicht normalverteilte Daten) angegeben. Die Unterschiede zwischen den Untergruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet.

Nach Stratifizierung der erhobenen Koppelungsdaten anhand der drei Untergruppen des rechtsventrikulären Masse/Volumen-Quotienten war ersichtlich, dass ein geringer M/V-Quotient mit einem deutlich besseren Koppelungsverhältnis einher ging als ein erhöhter M/V-Quotient ($P = 0.072$). Diese Erkenntnis zeigt, dass ein dilatierter Ventrikel eine deutliche Einschränkung in der ventrikuloarteriellen Koppelung nach sich zieht.

Untergruppe der RV Maladpatation	Ees/Ea	
	Median	IQR
RV Masse/Volumen Quotient		
1	0.99	0.71–1.63
2	0.59	0.38–0.81
3	0.60	0.44–0.95

Tabelle 19: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der Untergruppen des RV Masse/Volumen-Quotienten

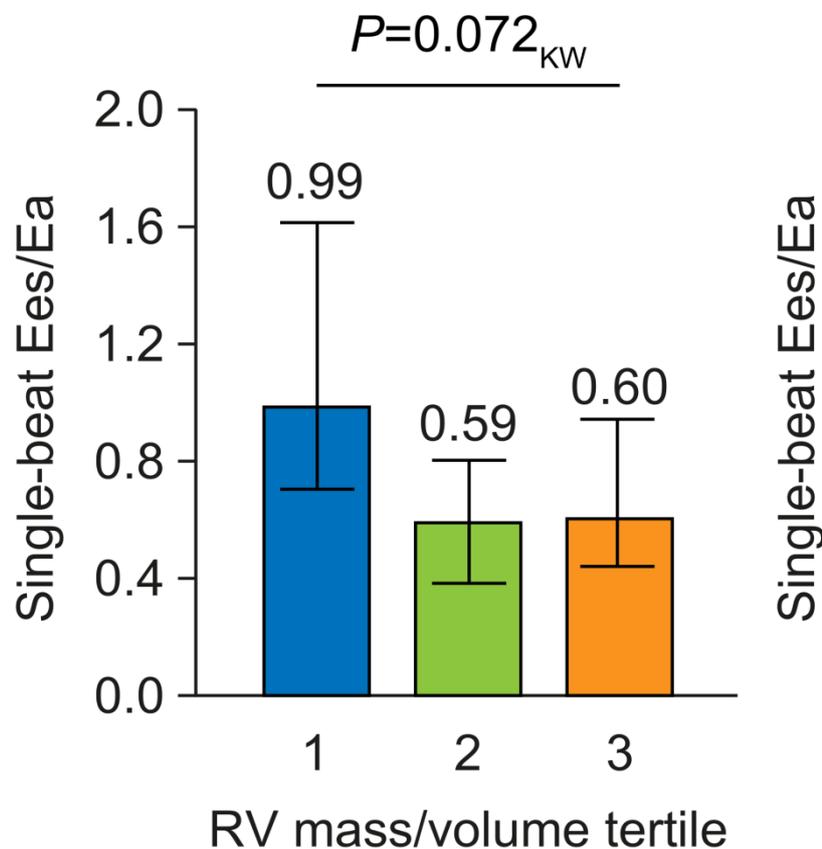


Abbildung 10: Ees/Ea-Quotient in Bezug auf den RV Masse/Volumen-Quotienten unterteilt nach Maladaptationsgraden

Die Werte sind wie in Tabelle 19 ersichtlich als Median [Interquartilsabstand] (nicht normalverteilte Daten) angegeben. Die Unterschiede zwischen den Untergruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet.

Bei Betrachtung der ventrikuloarteriellen Koppelung in Bezug auf die rechtsventrikuläre EF stratifiziert anhand der drei Untergruppen fällt auf, dass die Probanden mit einer noch erhaltenen und normwertigen Ejektionsfraktion ein signifikant besseres Koppelungsverhältnis aufweisen ($P = 0.003$).

Untergruppe der RV Maladpatation	Ees/Ea	
	Median	IQR
RV EF		
1	0.56	0.39–0.67
2	0.70	0.33–1.07
3	1.07	0.81–1.63

Tabelle 20: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der Untergruppen der RV EF

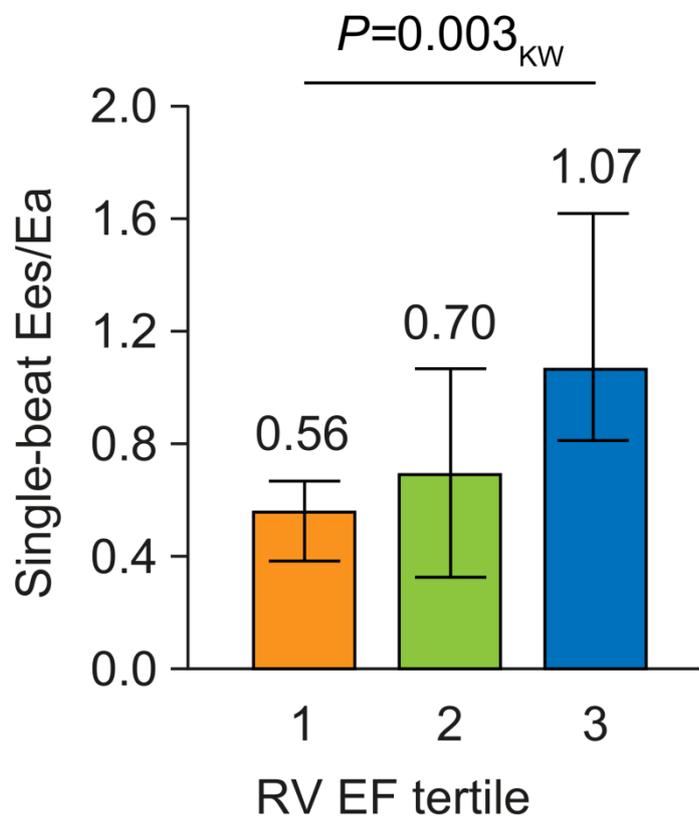


Abbildung 11: Ees/Ea Quotient in Bezug auf die RV EF unterteilt nach Maladaptationsgraden

Die Werte sind wie in Tabelle 20 ersichtlich als Median [Interquartilsabstand] (nicht normalverteilte Daten) angegeben. Die Unterschiede zwischen den Untergruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet.

3.2.1 Zusammenfassung der Druck-Volumen-Katheter- und cMRT Daten

Um die gewonnenen Erkenntnisse sinnvoll in den Kontext des bereits beschriebenen Verlaufs der PH-Stadien [67] setzen zu können, wurden sie in folgendem Schaubild zusammengefasst.

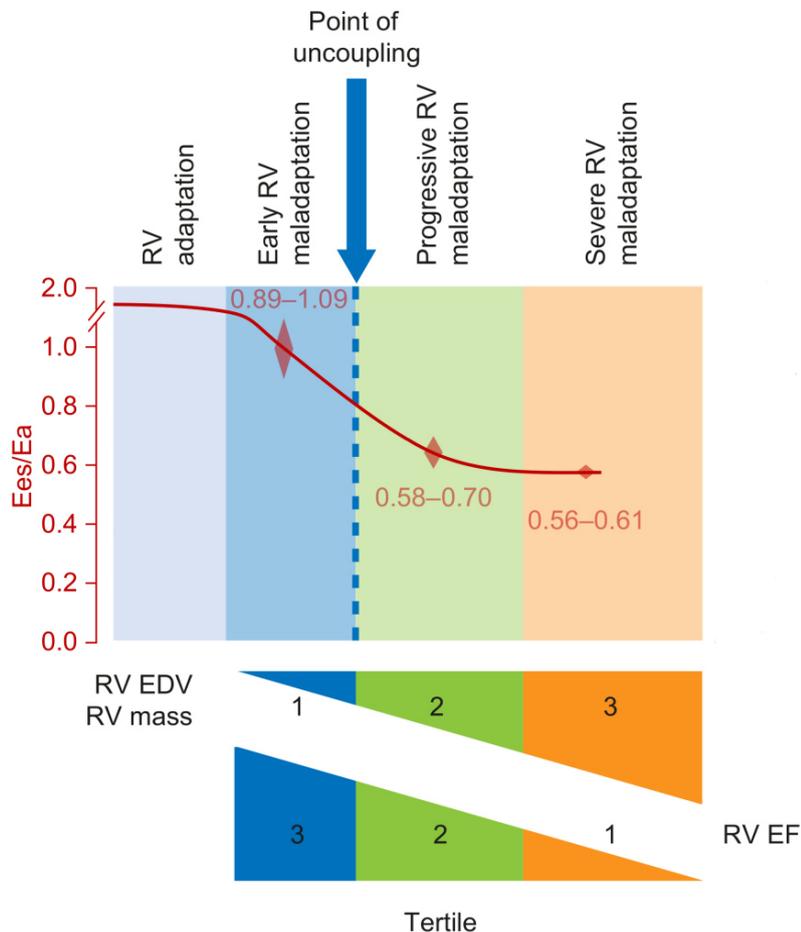


Abbildung 12: Ergebnisse im Kontext des Verlaufs der PH-Stadien

In den Anfangsstadien der pulmonalen Hypertonie weist die Koppelung (E_{es}/E_a) eine beachtliche Reserve auf. Der derzeit als normal definierte Wertebereich liegt bei 1,5 bis 2, in dieser Studie konnte der E_{es}/E_a -Wertebereich von 0,89-1,09 im Median bei frühen Stadien bis hinunter auf einen Median von 0,56-0,61 in den Spätstadien der Erkrankung festgestellt werden. Der point of uncoupling liegt im Rahmen dieser Arbeit bei 0,8.

Daraus folgt, dass der rechte Ventrikel zu Beginn an eine erhöhte Nachlast adaptiert. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es ab dem oben gekennzeichneten Punkt zu einer Entkopplung verbunden mit einer ausgeprägten RV-Maladaptation. Welche durch Dilatation, Hypertrophie und verminderte EF gekennzeichnet ist.

3.3 Indikatoren der RV-Maladaptation und Definition eines Grenzwertes

Um die Möglichkeit einer maladaptiven rechtsventrikulären Funktion abgrenzen zu können wurde eine Evaluation der Parameter Ees/Ea und SV/ESV durchgeführt. Hierzu wurden beide Werte in eine gemeinsame Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) eingetragen und ausgewertet. Als Grenzwert für die RV-Maladaptation wurde eine RV EF <35% gewählt.

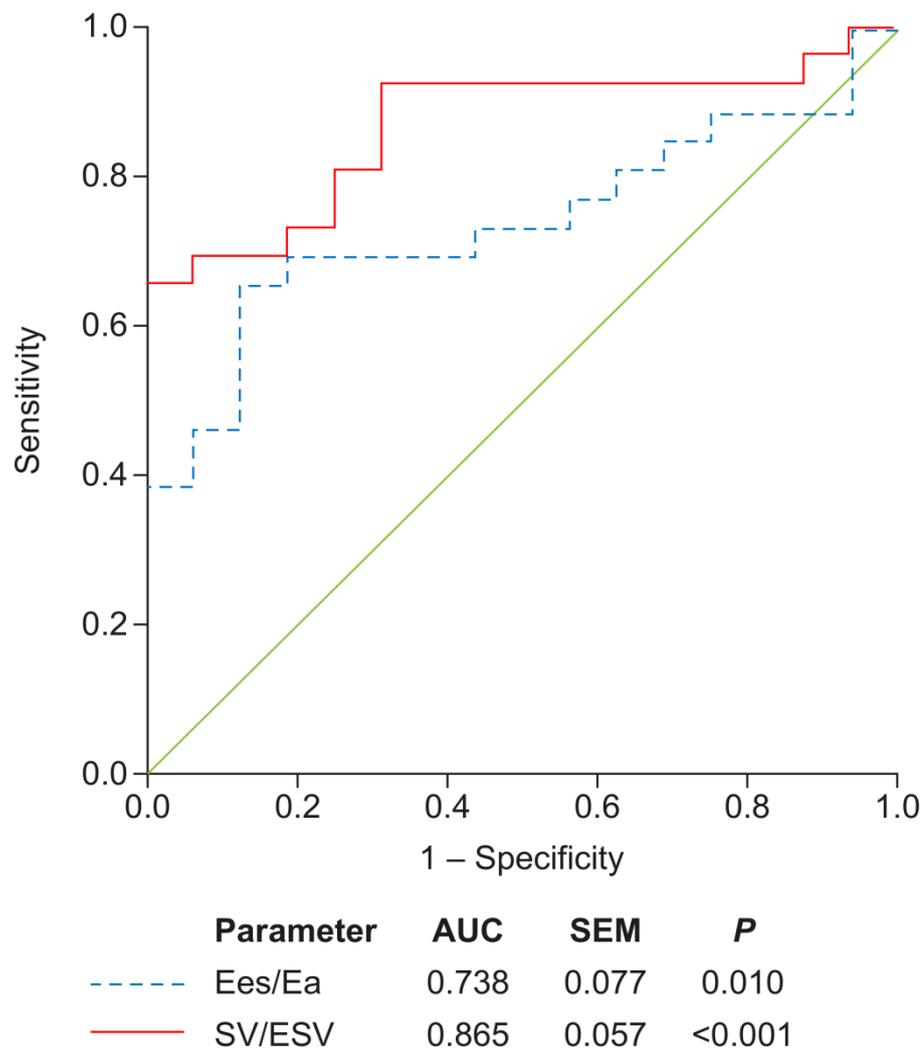


Abbildung 13: Analyse der ROC-Kurve von Ees/Ea und SV/ESV zur Prädiktion einer maladaptiven RV-Funktion (definiert durch eine RV EF < 35 %)

Nach Intergation der AUC ergeben sich für Ees/Ea ein Wert von 0,738 ($P = 0,010$) und für SV/ESV 0,865 ($P < 0,001$). Unter zu Hilfenahme des Youden-Indexes und dem angenommenen Cut-Off-Wert von RV-EF $<35\%$ wurde ein Grenzwert von 0,805 für Ees/Ea ermittelt. Dieser Punkt weist eine Sensivität von 65,4% und eine Spezifität von 87,5% auf (positiv prädiktiver Wert von 87,5%, negativ prädiktiver Wert 65,8%, Youden-Index 0,529).

Die Aussagekraft der ROC-Analyse wird durch eine univariate logistische Regression untermauert, welche einen signifikanten Zusammenhang zwischen der RV Funktion (RV EF dichotomisiert bei 35%) und den Parametern Ees/Ea (odds ratio [OR]: 4.35; 95% Konfidenzintervall [CI]: 1.22 bis 15.49; $P = 0.023$) sowie EV/ESV (OR: 25.29; 95% CI: 3.77 bis 170.31; $P = 0.001$) zeigt.

Eine bivariate Betrachtung zeigt eine Überlegenheit des Parameters SV/ESV gegenüber dem Ees/Ea Wert (Wald Werte: 8.923 bzw. 0.234) bei fehlender Kollinearität beider Faktoren (Variacne inflation factor: 1.374 sowohl für Ees/Ea als auch für SV/ESV mit der RV EF als abhängige Variable).

4. Diskussion

4.1 Alternative Methode

Aufgrund der Messmethode unterliegen sowohl Ees als auch Ea einer validen Gefahr von Messfehlern beeinflusst zu werden. Beide Werte legen den endsystolischen Druck zu Grunde und werden bei einer fehlerhaften Messung somit gleichzeitig negativ beeinflusst. Eine Beurteilung der rechtsventrikuloarteriellen Koppelung, die rein auf diesen Werten fußt, muss daher kritisch erfolgen. Aus diesem Grund wurde bereits in älteren Arbeiten vorgeschlagen den Ees/Ea-Quotienten zu einem reinen nichtinvasiv messbaren Volumenquotienten (SV/ESV) zu vereinfachen. [53] In einer klinischen Studie an Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der PH zeigte sich der SV/ESV-Wert der Ejektionsfraktion in Bezug auf das Outcome als überlegen [75] Beide Quotienten sind unabhängige Prognosefaktoren bei Patienten mit fortgeschrittener PAH. [10]

Die Vereinfachung auf den SV/ESV-Quotienten reduziert konsequenterweise die Auswirkung von Fehlern im Rahmen der Druck- oder Volumenmessung, basiert jedoch auf einer Reihe von Annahmen und Hochrechnungen. [75] (Siehe hierzu Kapitel 1.3.2.3)

4.2 Einordnung der Ergebnisse in die vorhandene Literatur

Alle in der Literatur vorkommenden Studien haben gemein, dass nur bei einer sehr geringen Anzahl von PH-Patienten sowohl der rechtsventrikuläre Druck als auch das rechtsventrikuläre Volumen ermittelt wurden. [38, 43, 59, 64] Die vorliegende Arbeit erweitert diesen Fundus um ($n = 42$). Die ausgewerteten Arbeiten ergaben eine Vielzahl an Werten für die rechtsventrikuloarterielle Koppelung.

So gilt im Rahmen der Arbeit von Wauthey et al 2004 ein Ees/Ea von < 1 bei großen Säugetieren bereits als eingeschränkt, während Nagetiere einen Ees/Ea Normbereich zwischen 0,5 und 0,8 aufweisen. [22] Sie konnten somit aufzeigen, dass jede Spezies einen eigenen Wertebereich in Bezug auf die ventrikuloarterielle Koppelung aufweist. [22] Trotz dieser Unterschiede wurde eine allen Spezies gleiche Änderung von Kontraktilität und effektiver Elastance auf eine steigende rechtsventrikuläre Druckbelastung beobachtet. [22]

So wurde gezeigt, dass die Kontraktilität (Ees) in den frühen Stadien einer Druckbelastung ansteigt, um die erhöhte Nachlast zu bewältigen. [22] Wenn nach einiger Zeit die kontraktile Leistung des Ventrikels nicht mehr ausreicht, um die erhöhte Nachlast zu überwinden, so sinkt das rechtsventrikuläre Schlagvolumen ebenso wie die Ejektionsfraktion. [22] Dies führt auf Dauer zu einer Dilatation und einem remodelling des Ventrikels und mündet schlussendlich im Rechtsherzversagen. [22]

In einer weiteren tierexperimentellen Arbeit an isolierten Hundeherzen zeigte sich die maximale Herzleistung im Durchschnitt bei einem Koppelungsverhältnis von Ea/Ees Werten von 0.80 ± 0.16 . Das Maximum der ventrikulären Effektivität (definiert als Schlagarbeit/myokardialer Sauerstoffverbrauch) lag bei einem Ea/Ees von 0.70 ± 0.15 . Diese in der Praxis erhobenen Ergebnisse deuten an, dass die optimale rechtsventrikuloarterielle Kopplung unterhalb des theoretisch vorausgesagten Wertebereichs von 1.5-2 liegen kann. [69] Gerade die mittels Single-Beat ermittelten Daten weisen häufig deutlich geringere Wertebereiche auf. [77]

In einer aktuelleren Studie an CTEPH Probanden und Versuchstieren definierten Axell et al. den Ees/Ea Grenzwert, ab welchem ein vermindertes Schlag- und somit Herzzeitvolumen zu beobachten ist, auf 0,7. [2] Dieser Wert liegt deutlich niedriger als der in der vorliegenden Arbeit definierte Cut-Off von 0.805.

In der bestehenden Literatur sind Ees- und Ea-Messungen im rechten Ventrikel bei Menschen mittels Goldstandard selten. Die erste Aufzeichnung dieser Art stammt von Kuehne et al aus dem Jahr 2004 [38] und prüft die Genauigkeit der Messungen des rechtsventrikulären Drucks an Versuchstieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen etwa dreifachen Anstieg des Kontraktilitätsparameters Ees bei jedoch fast sechsfachem Anstieg des Nachlastparameters Ea. Diese Messungen führten konsequenterweise zu einem erheblichen Abfall des Ees/Ea-Quotienten (im Durchschnitt von zwei auf eins) bei ausbleibender Veränderung der rechtsventrikulären Größe. [38]

Nachfolgend durchgeführte Studien zeigten einen ähnlichen Anstieg des Ees bei gleichzeitigem Abfall des Ees/Ea Quotienten bei Patienten mit idiopathischer PAH [59, 64], systemischer Sklerose assoziierter PAH [29, 64], chronisch thromboembolischer PH [43, 59] sowie bei einem Patienten mit systemischem Ventrikel. [79]

In zwei der genannten Studien wurden zusätzlich dazu Messungen unter Belastung durchgeführt. Es wurde bei Patienten mit pulmonalartertieller Hypertonie, welche in

Ruhe physiologische Werte aufwiesen, ein Absinken des Ees/Ea beobachtet. Hingegen wiesen die Probanden der Kontrollgruppe einen während der Belastung gleichbleibenden Ees/Ea-Quotienten auf. [29, 59]

Wie erwartet war der erniedrigte Ees/Ea-Quotient unter Belastung bei PAH Patienten assoziiert mit ansteigenden endsystolischen und enddiastolischen RV Volumina.[29]

Diese Ergebnisse sprechen für eine Erschöpfung der homeometrischen Adaptation (steigende Kontraktilität) und für eine Zunahme der heterometrischen Adaptation (Dilatation). Hierdurch kann das Herzzeitvolumen bis zu einem gewissen Grad erhalten und somit der periphere Bedarf gedeckt werden.

Bisher findet sich in der Literatur noch keine Beschreibung eines verminderten Ees/Ea-Quotienten einhergehend mit einer rechtsventrikulären Dilatation bei Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertonie unter Ruhebedingungen.

Die vorliegenden Ergebnisse sind bisher einzigartig und zeigen, dass der Ees/Ea Quotient enorm beeinträchtigt sein muss, bevor ein Rechtsherzversagen bei Patientin unter Ruhebedingungen auftritt.

Die Gründe dafür, dass erst eine enorme Verschlechterung der rechtsventrikulären Koppelung zur rechtsventrikulären Dilatation und ggf. zum Rechtsherzversagen führen sind bisher nicht vollständig geklärt.

Es scheint jedoch, als ob die homeometrische (kontraktile) Adaptation den Ees/Ea-Quotienten des rechten Ventrikels im Falle einer gesteigerten Nachlast, also einer Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie, bis zu einem gewissen Grad kompensieren und somit in einem konstanten Wertebereich aufrechterhalten kann. [67] Diese Adaption kann dazu führen, dass eine Therapie, welche die endarterielle Elastance beeinflusst, keine angemessene Veränderung des Ees/Ea-Quotienten nach sich zieht. [50] Somit kann der messbare Quotienten des Zusammenspiels zwischen Ventrikel und Nachlast unempfindlich gegenüber einigen medikamentösen PH Therapien sein. [74]

4.3 Limitationen

Aufgrund der limitierten Probengröße muss die statistische Auswertung selbstredend kritisch betrachtet werden. Allerdings sind die Kohorten im Vergleich zu bisher durchgeführten invasiven Druck-Volumen-Katheter-Messungen bei PH-Patienten numerisch äquivalent und können in die bisherigen Studien eingereiht werden. [29, 31, 38, 59, 64,

79] Die auf diese Weise erhobenen zusätzlichen Daten können den Kanon der bereits vorliegenden Studien erweitern und bereichern.

Ein weiterer einschränkender Faktor ist der Umstand, dass lediglich die Single-Beat-Methode zur Ermittlung von Ees sowie Ea Verwendung fand und die Ergebnisse nicht mittels Multi-Beat-Verfahren validiert wurden. Darauf wurde verzichtet, da die Risiken der Vorlastsenkung als zu gravierend eingestuft wurden.

Die für die Single-Beat-Methode unerlässliche Berechnung von Pmax wurde bisher noch nicht an Patienten mit schwerer oder fortgeschrittener pulmonaler Hypertonie validiert. [67] Daher existieren bisher noch keine Vergleichsmöglichkeiten und die Ergebnisse dieser Arbeit müssen unter diesem Faktum betrachtet werden. Beispielsweise könnten individuelle Adaptionsmechanismen der Patienten mit schwergradiger PH die Beziehung zwischen dem Ees/Ea-Quotienten und der RV EF beeinflussen.

Außerdem muss, trotz einer fehlenden statistisch signifikanten Kollinearität in Betracht gezogen werden, dass eine physiologische Verbindung zwischen dem Ees/Ea- und dem SV/ESV Quotienten bestehen könnte.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 42 PH-Patienten unterschiedlicher Ätiologien mit deutlich erhöhten mPAP (im median 43 mmHg) untersucht. Dabei wurden Rechtsherzkathetermessungen mittels Swan-Ganz- und Conductance-Kathetern durchgeführt. Zusätzlich erhielt jeder Patient eine cMRT-Messung zur Bestimmung der rechtsventrikulären Masse und Volumina. Die erhobenen Druck-Volumen-Daten wurden mittels Single-Beat-Verfahren ausgewertet. Nach entsprechender Bewertung und Aufbereitung ergab sich der jeweilige Ees/Ea- bzw SV/ESV-Quotient.

Zur leichteren Schlussfolgerung werden nachstehend die erbrachten Mittelwertergebnisse der relevantesten Parameter mit Interquartilsabstand nochmals kurz aufgelistet:

Ees/Ea-Quotienten	0,73 [0,47 – 1,07]
RV EDV	104 [83 – 143]
RV Masse diastolisch	35g/m ² [27 – 50]
Rechtsventrikulärer M/V-Quotient	0,33 [0,25 – 0,44]
RV EF	39% [28 – 49]
RV SV/ESV-Quotient	0,66 [0,33 – 1,01]

Nach Einteilung der Probanden in Tertile und Clusterung entsprechend des Stadiums der Maladaptation wurden die erhobenen Ees/Ea-Daten stratifiziert.

Nach Eintragung der erhobenen Werte Ees/Ea und SV/ESV in einer ROC-Kurve wurde die Spezifität und Sensitivität zur Prädiktion einer rechtsventrikulären Maladaptation der beiden Parameter evaluiert. Der Cut-Off-Wert der RV EF wurde hierfür auf $\leq 35\%$ definiert.

Ein Ziel der vorgenommenen Messungen bestand darin, die Relevanz des Ees/Ea-Quotienten für PH-Patienten zu ermitteln. Festgestellt wurde ein Absinken des Ees/Ea-Quotienten bei gleichzeitig verminderter RV EF. Weiterhin kam es zu einem Absinken des Ees/Ea-Quotienten bei gleichzeitiger Zunahme der rechtsventrikulären Masse. Bezogen auf die volumenkorrigierte RV-Masse kam es jedoch zu keiner signifikanten Änderung.

Diese Beobachtung legt nahe, dass die Zunahme der Masse nicht auf eine exzentrische Hypertrophie zurückzuführen ist. Viel eher kommt es zur Zunahme der myokardialen Masse durch nichtkontraktilen Gewebe im Rahmen von fibrotischen Umbauprozessen. In der Literatur gilt eine Zunahme des RV-M/V-Quotienten als Zeichen der konzentrischen Hypertrophie, welche der Aufrechterhaltung der Kontraktilität dienen soll und somit prognoseverbessernd ist.[6] Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen, wie oben beschrieben, jedoch einen gegenteiligen Trend.

Wie bereits von Baggen et al. beschrieben [8], konnte auch diese Arbeit zeigen, dass die rechtsventrikuläre Masse von PH-Patienten keine Rückschlüsse auf rechtsventrikuläre Volumina zulässt.

Ein erniedrigter Ees/Ea-Quotient bei Patienten mit erhöhtem pulmonalvaskulärem Widerstand zeigt den Einfluss der Nachlast auf den gemessenen Wert und damit, wie die Kontraktilität ein physiologisches Ees/Ea-Verhältnis nicht mehr aufrechterhalten kann.

Der Ees/Ea-Quotient konnte im Rahmen dieser Arbeit mit der Ejektionsfraktion sowie dem SV/ESV assoziiert werden.

5 Fazit

5.1. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit richtete sich an drei Grundzielen aus. Zunächst die erstmalige Bestimmung eines Absolutwertes für den Ees/Ea-Quotienten welcher ein Entkoppeln der RV-PA Achse aufzeigt. In einem zweiten Schritt sollten dieser invasiv ermittelte Kopplungsparameter mit dem nichtinvasiv bestimmbaren Surrogatparameter SV/ESV verglichen werden. Drittens und damit abschließend sollte eine möglichst fundierte Aussage über die Wertrichtigkeit der rechtsventrikuloarteriellen Koppelung getroffen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte erstmalig ein Absolutwert des Ees/Ea Quotienten (bei PH-Patienten mittels Single-Beat Methode ermittelt) festgelegt werden, ab welchem ein es zu einem Rechtsherzversagen kommt. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass die Anpassung der rechtsventrikulären Kontraktilität an eine erhöhte Nachlast bei PH-Patienten eine enormen Reserve aufweist. So konnte gezeigt werden, dass der Ees/Ea-Quotient mit einem normalen Wertebereich von 1,5-2 bis auf Werte unter 0,8 sinken muss bevor eine rechtsventrikuläre Maladaptation (definiert durch steigende Volumina und eine $EF < 35\%$) zu erwarten ist.

Weiterhin konnten signifikante Assoziationen dieses Absolutwertes zu den mittels cMRT und konventionellem Rechtsherzkatheter ermittelten Parametern erfasst werden. Die Relevanz der Messung der ventrikuloarteriellen Koppelung mittels Ees/Ea-Quotient wurde durch die Assoziation dieses Parameters zur RV Dilatation, RV Masse sowie der Ejektionsfraktion untermauert.

Interessanterweise stellte sich der SV/ESV (ein nicht invasiver Ersatz für den Ees/Ea [53, 75]) Quotient als genauso nützlich zur Prädiktion einer rechtsventrikulären Maladaptation heraus wie der Ees/Ea Quotient.

5.2. Relevanz für den klinischen Alltag

Die invasive Messung von Druck-Volumen Diagrammen ist ein anspruchsvolles, aufwendiges und komplexes Verfahren. Die hier erhobenen cMRT Daten, welche einen Aufschluss über die RV-Maldaptation geben können sind daher ein wertvoller Zugewinn für die tägliche klinische Praxis.

Weiterhin kann die festgestellte Assoziation des RV Volumens, der Masse und der EF zur ventrikuloarteriellen Kopplung den Klinikern helfen weitere Informationen aus den cMRT Daten zu erhalten und diese mit der Pathophysiologie zu verbinden.

Diese Erkenntnisse könnten in Zukunft deutliche Vorteile für Patienten mit pulmonaler Hypertonie bieten, da zur Bestimmung der rechtsventrikulären Dilatation und somit der Prognose keine aufwendige, kostspielige und invasive Conductancekatheter Untersuchung mehr nötig ist. Ferner könnte eine Aussage hierzu mit gleicher Sensitivität und Spezifität mittels nicht invasiv durchgeführten MRT Messungen erfolgen.

6. Zusammenfassung

6.1 Englisch

Background: Right ventricular (RV) maladaptation and failure determine outcome in pulmonary hypertension (PH). The adaptation of RV function to loading (RV-pulmonary arterial [PA] coupling) is defined by a ratio of end-systolic to arterial elastances (Ees/Ea). How RV-PA coupling relates to PH severity and onset of RV failure (defined by excessive volume increase and ejection fraction [EF] decrease) is not exactly known.

Objectives: To determine the amount of RV-pulmonary arterial uncoupling associated with RV failure in PH and to compare invasive and noninvasive methods of RV functional measurement.

Methods and Results: We performed cardiac magnetic resonance (CMR) imaging within 24 hours of a diagnostic right heart catheterization and invasive measurement of RV pressure-volume loops in 42 patients with PH. Mean \pm standard deviation Ees and Ea were 0.59 ± 0.36 and 0.81 ± 0.45 mmHg/mL, respectively; median [interquartile range] Ees/Ea was 0.73 [0.47–1.07]. End-diastolic elastance (Eed) was 0.14 [0.06–0.24] mmHg/mL. RV EF was $39 \pm 13\%$. End-systolic volume and end-diastolic volume (EDV)/body surface area (BSA) were 62 [44–107] mL/m² and 104 [77–148] mL/m², respectively. Ees/Ea decreased with increasing RV EDV/BSA, mass/BSA and with decreasing EF, from 0.89–1.15 in the least impaired tertiles to 0.55–0.61 in the most impaired tertiles. Receiver operating characteristic analysis identified an Ees/Ea cut-off of 0.805 associated with onset of RV failure defined by increased RV volumes with EF <35%.

Conclusions: RV-arterial coupling defined by Ees/Ea has considerable reserve, from normal values of 1.5–2 to below 0.8, and is not superior to ejection fraction or stroke volume/ESV in detecting pending RV failure in Patients with PH.

6.2 Deutsch

Hintergrund: Die rechtsventrikuläre (RV) Funktion ist der Hauptprognosefaktor bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH). Anpassung des rechten Ventrikels an eine erhöhte Nachlast ist definiert als Quotient aus endsystolischer Elastance zu arterieller Elastance (Ees/Ea). Die Beziehung zwischen der rechtsventrikuloarteriellen Koppelung zum dem Schweregrad der PH und dem Auftreten eines Rechtsherzversagens (definiert durch einen massiven Volumen Anstieg und einer Abnahme der Ejektionsfraktion) ist jedoch nicht genau bekannt.

Ziel: Die Bestimmung des Grenzwertes der rechtsventrikuloarteriellen Koppelung, ab welchem ein Rechtsherzversagen bei PH Patienten auftritt, sowie der Vergleich invasiver und nichtinvasiver Messmethoden der rechtsventrikulären Funktion.

Methoden und Ergebnisse: Durchgeführt wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) bei 42 PH Patienten. In einem darauffolgenden Zeitraum von 24 Stunden erfolgten eine diagnostische Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie die Aufzeichnung von Druck-Volumen-Diagrammen bei allen Probanden. In der Mean \pm Standardabweichung lagen der Ees und der Ea Wert bei 0.59 ± 0.36 und 0.81 ± 0.45 mmHg/ml; Der Ees/Ea Quotient betrug im Median 0.73 bei einem Interquartil von 0.47 bis 1.07. Die mittels cMRT gemessene RV Ejektionsfraktion lag bei $39 \pm 13\%$. Das ebenfalls im cMRT ermittelte ESV/BSA lag bei einem Median von 62 mL/m^2 mit einem Interquartil von 44 bis 107 mL/m^2 , das ESV/BSA bei einem Median von 104 mL/m^2 mit einem Interquartil von 77 bis 148 mL/m^2 . Der Ees/Ea Quotient zeigte sich vermindert bei steigendem RV EDV/BSA und steigender RV Masse/BSA sowie bei verringerter RV EF. So lag dieser Quotient bei Werten von 0.89 bis 1.15 in den Untergruppen mit geringer Beeinträchtigung und sank mit zunehmender Maladaptation bis auf Wert von 0.55 bis .061. Die Analyse einer Receiver operating characteristic Kurve ergab, dass ein Cut-off des Ees/Ea Quotienten von 0.805 mit einem beginnenden Rechtsherzversagen (erhöhte RV Volumina und einer $EF < 35\%$) assoziiert ist.

Schlussfolgerung: Die rechtsventrikuloarterielle Koppelung, definiert durch den Ees/Ea-Quotienten, weist eine erhebliche Reserve von normalen Werten (1.5 – 2) zu Werten unter 0.8 auf. Weiterhin bietet dieser Parameter keinen Vorteil in Bezug auf die Vorhersage eines bevorstehenden Rechtsherzversagens bei PAH Patienten gegenüber der Ejektionsfraktion sowie dem SV/ESV.

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the Curve
BSA	Körperoberfläche
CI	Cardiac Index
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CO	Cardiac output
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
dP	Ableitung des Druckes
dPAP	diastolischer pulmonalarterieller Druck
dt	Ableitung der Zeit
Ea	arterielle Elastance
EDP	enddiastolischer Druck
EDV	enddiastolisches Volumen
Ees	enddiastolische Elastance
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
E _{max}	maximale Elastance
ESP	endsystolischer Druck
ESPVR	endsystolische Druck Volumen Beziehung
ESV	endsystolisches Volumen
F	French
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR-CT	High Resolution Computertomography
HZV	Herzzeitvolumen
iPAH	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand
M/V	Masse-Volumen Quotient
mmHg	millimeter Quecksilbersäule

mPAP	pulmonalarterieller Mitteldruck
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU	Man Whitney U
n	Anzahl
NIBP	nichtinvasive Blutdruckmessung
OR	Odds ratio
<i>P</i>	statistische Signifikanz
PA	Pulmonalarterie
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
Pes	endsystolischer Druck
PH	pulmonale Hypertonie
Pmax	maximal erreichbarer Druck
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
PVZ	Pulmonalarterielle Impedanz
RAP	rechtsatrialer Druck
ROC	Receiver Operating Characteristic
RV	rechtsventrikulär/rechter Ventrikel
SEM	standard error of the mean
SO ₂	Sauerstoffsättigung
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SV	Schlagvolumen
WU	Wood Units

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der einzelnen Volumina.....	6
Formel 2: Berechnung Volumen total.....	7
Formel 3: Berechnung Gesamtvolumen mit Korrekturfaktoren.....	8
Formel 4: Berechnung Ees.....	10
Formel 5: Berechnung Ea.....	11
Formel 6: Vereinfachte Berechnung der ventrikuloarteriellen Kopplung reduziert auf Volumina.....	12
Formel 7: Vereinfachte Berechnung der ventrikuloarteriellen Kopplung nach Kürzen.....	12
Formel 8: Berechnung PVR.....	20
Formel 9: Berechnung Ees, Ea und Ees/Ea anhand einer Beispielmessung.....	23
Formel 10: Berechnung EF aus MRT Volumina.....	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Berechnung Volumen total.....	7
Abbildung 2: Single Beat Methode zur Messung des rechtsventriculo- arteriellen Couplings	10
Abbildung 3: Setzen des EDP (grüne gestrichelte Linie) und ESP (blaue gestrichelte Linie)	21
Abbildung 4: Druck-Volumen-Kurve mit gesetzten Markierungen für ESP und EDP	21
Abbildung 5: Auswahl der plausibelsten Kurve	22
Abbildung 6: Extrapolation einer Sinuskurve und Ermittlung von Pmax	23
Abbildung 7: Beispielhafte cMRT Messung mit entsprechendem Druck-Volumen-Diagramm	30
Abbildung 8: Ees/Ea Quotient in Bezug auf das RV EDV unterteilt nach Maladaptationsgraden.....	32
Abbildung 9: Ees/Ea Quotient in Bezug auf die diastolische RV Masse unterteilt nach Maladaptationsgraden	33
Abbildung 10: Ees/Ea-Quotient in Bezug auf den RV Masse/Volumen- Quotienten unterteilt nach Maladaptationsgraden	34
Abbildung 11: Ees/Ea Quotient in Bezug auf die RV EF unterteilt nach Maladaptationsgraden.....	35
Abbildung 12: Ergebnisse im Kontext des Verlaufs der PH-Stadien.....	36
Abbildung 13: Analyse der ROC-Kurve von Ees/Ea und SV/ESV zur Prädiktion einer maladaptativen RV-Funktion.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [17]	2
Tabelle 2: Abdeckmaterial	14
Tabelle 3: Desinfektionsmittel.....	15
Tabelle 4: Spritzen	15
Tabelle 5: Nadeln.....	15
Tabelle 6: Zugangsmaterial	15
Tabelle 7: Katheter	15
Tabelle 8: Medikamente	16
Tabelle 9: Geräte	16
Tabelle 10: Verbindungs- und Zuleitungssysteme	17
Tabelle 11: Zubehör	17
Tabelle 12: Software.....	18
Tabelle 13: Charakteristika und Hämodynamik der Probanden	27
Tabelle 14: Druck-Volumen-Katheter-Messwerte	28
Tabelle 15: Kardiale MRT Messungen	29
Tabelle 16: Maladaptationsuntergruppen der mittels cMRT erhobenen RV-Parameter Volumen, Masse, Masse/Volumen Quotient und EF	31
Tabelle 17: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der RV EDV Untergruppen.....	32
Tabelle 18: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der Untergruppen der diastolischen RV Masse	33
Tabelle 19: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der Untergruppen des RV Masse/Volumen-Quotienten.....	34
Tabelle 20: Wertebereich der ventrikuloarteriellen Koppelung (Ees/Ea) stratifiziert anhand der Untergruppen der RV EF	35

Literaturverzeichnis:

- [1] Anastasiadis, K., Westaby, S., and Antonitsis, P. 2015. *The failing right heart*. Springer, Cham.
- [2] Axell, R. G., Messer, S. J., White, P. A., McCabe, C., Priest, A., Statopoulou, T., Drozdzyńska, M., Viscasillas, J., Hinchey, E. C., Hampton-Till, J., Alibhai, H. I., Morrell, N., Pepke-Zaba, J., Large, S. R., and Hoole, S. P. 2017. Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiological Reports* 5, 7.
- [3] Baan, J., Jong, T. T., Kerkhof, P. L., Moene, R. J., van Dijk, A. D., van der Velde, E. T., and Koops, J. 1981. Continuous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimensions obtained with impedance catheter. *Cardiovascular research* 15, 6, 328–334.
- [4] Baan, J., Van der Velde, E T, and Steendijk, P. 1992. Ventricular pressure-volume relations in vivo. *Eur Heart J* 13 Suppl E, 2–6.
- [5] Baan, J., van der Velde, E. T., de Bruin, H. G., Smeenk, G. J., Koops, J., van Dijk, A. D., Temmerman, D., Senden, J., and Buis, B. 1984. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* 70, 5, 812–823.
- [6] Badagliacca, R., Poscia, R., Pezzuto, B., Papa, S., Pesce, F., Manzi, G., Giannetta, E., Raineri, C., Schina, M., Sciomer, S., Parola, D., Francone, M., Carbone, I., Fedele, F., and Vizza, C. D. 2016. Right ventricular concentric hypertrophy and clinical worsening in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 35, 11, 1321–1329.
- [7] Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., Barst, R. J., Benza, R. L., Liou, T. G., Turner, M., Giles, S., Feldkircher, K., Miller, D. P., and McGoon, M. D. 2010. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 137, 2, 376–387.
- [8] Baggen, V. J. M., Leiner, T., Post, M. C., van Dijk, A. P., Roos-Hesslink, J. W., Boersma, E., Habets, J., and Sieswerda, G. T. 2016. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension. A systematic review and meta-analysis. *European radiology* 26, 11, 3771–3780.
- [9] Bastos, M. B., Burkhoff, D., Maly, J., Daemen, J., den Uil, C. A., Ameloot, K., Lenzen, M., Mahfoud, F., Zijlstra, F., Schreuder, J. J., and van Mieghem, N. M. 2020. Invasive left ventricle pressure-volume analysis. Overview and practical clinical implications. *Eur Heart J* 41, 12, 1286–1297.
- [10] Brewis, M. J., Bellofiore, A., Vanderpool, R. R., Chesler, N. C., Johnson, M. K., Naeije, R., and Peacock, A. J. 2016. Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology* 218, 206–211.
- [11] Brimiouille, S., Wauthy, P., Ewalenko, P., Rondelet, B., Vermeulen, F., Kerbaul, F., and Naeije, R. 2003. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic

- pressure-volume relationship. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 284, 5, 30.
- [12] Brown, L. M., Chen, H., Halpern, S., Taichman, D., McGoon, M. D., Farber, H. W., Frost, A. E., Liou, T. G., Turner, M., Feldkircher, K., Miller, D. P., and Elliott, C. G. 2011. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 140, 1, 19–26.
- [13] Burkhoff, D., van der Velde, E., Kass, D., Baan, J., Maughan, W. L., and Sagawa, K. 1985. Accuracy of volume measurement by conductance catheter in isolated, ejecting canine hearts. *Circulation* 72, 2, 440–447.
- [14] Caputo, M., Schreuder, J., Fino, C., Baan, J., and Alfieri, O. 2000. Assessment of myocardial performance with ventricular pressure-volume relations: clinical applications in cardiac surgery. *Ital Heart J* 1, 4, 269–274.
- [15] Chin, K. M. and Rubin, L. J. 2008. Pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 16, 1527–1538.
- [16] Ciccone, M. M., Zito, A., Ciampolillo, A., Gesualdo, M., Zaza, P., Rodio, M., Barbaro, M., Di Molfetta, S., and Scicchitano, P. 2014. Pulmonary hypertension and Hashimoto's thyroiditis: does a relationship exist? *Endocrine*.
- [17] D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., and Kernis, J. T. 1991. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine* 115, 5, 343–349.
- [18] 2016. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie.
- [19] E.T. van der Velde. o.J. *General description of Conductance Technique*, o.O., abgerufen am 13.12.2014 um 16:32 Uhr.
- [20] Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, Miguel Angel, Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., and Hoeper, M. 2015. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal* 46, 4, 903–975.
- [21] Galiè, N., Palazzini, M., and Manes, A. 2010. Pulmonary arterial hypertension. From the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 31, 17, 2080–2086.
- [22] Guihaire, J., Noly, P. E., Schrepfer, S., and Mercier, O. 2015. Advancing knowledge of right ventricular pathophysiology in chronic pressure overload: Insights from experimental studies. *Archives of cardiovascular diseases* 108, 10, 519–529.
- [23] Herold, G. 2016. *Innere Medizin*. Herold, Köln.

- [24] Hoeper, M., Ghofrani, H., Gorenflo, M., Grünig, E., Schranz, D., and Rosenkranz, S. 2010. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Dtsch med Wochenschr* 135, 21, e2-e15.
- [25] Hoeper, M. M. 2006. Aktuelle Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 60, 7, 428.
- [26] Hoeper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z.-C., and Gibbs, J. S. R. 2016. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet. Respiratory medicine* 4, 4, 306–322.
- [27] Hoeper, M. M., Huscher, D., and Pittrow, D. 2016. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *International journal of cardiology* 203, 612–613.
- [28] Houtchens, J., Martin, D., and Klinger, J. R. 2011. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary medicine* 2011, 845864.
- [29] Hsu, S., Houston, B. A., Tampakakis, E., Bacher, A. C., Rhodes, P. S., Mathai, S. C., Damico, R. L., Kolb, T. M., Hummers, L. K., Shah, A. A., McMahan, Z., Corona-Villalobos, C. P., Zimmerman, S. L., Wigley, F. M., Hassoun, P. M., Kass, D. A., and Tedford, R. J. 2016. Right Ventricular Functional Reserve in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 133, 24, 2413–2422.
- [30] Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J.-F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E., Cottin, V., Degano, B., Jais, X., Montani, D., Souza, R., and Simonneau, G. 2010. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122, 2, 156–163.
- [31] Inuzuka, R., Hsu, S., Tedford, R. J., and Senzaki, H. 2018. Single-Beat Estimation of Right Ventricular Contractility and Its Coupling to Pulmonary Arterial Load in Patients With Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Heart Association* 7, 10.
- [32] Kass, D. A. 1992. Clinical evaluation of left heart function by conductance catheter technique. *Eur Heart J* 13 Suppl E, 57–64.
- [33] Kass, D. A. 2000. Assessment of diastolic dysfunction. Invasive modalities. *Cardiol Clin* 18, 3, 571–586.
- [34] Kass, D. A. and Kelly, R. P. 1992. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng* 20, 1, 41–62.
- [35] Kass, D. A., Maughan, W. L., Guo, Z. M., Kono, A., Sunagawa, K., and Sagawa, K. 1987. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships [published erratum appears in *Circulation* 1988 Mar;77(3):559]. *Circulation* 76, 6, 1422–1436.
- [36] Kass, D. A., Midei, M., Graves, W., Brinker, J. A., and Maughan, W. L. 1988. Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cathet Cardiovasc Diagn* 15, 3, 192–202.

- [37] Klotz, S., Dickstein, M. L., and Burkhoff, D. 2007. A computational method of prediction of the end-diastolic pressure-volume relationship by single beat. *Nature protocols* 2, 9, 2152–2158.
- [38] Kuehne, T., Yilmaz, S., Steendijk, P., Moore, P., Groenink, M., Saaed, M., Weber, O., Higgins, C. B., Ewert, P., Fleck, E., Nagel, E., Schulze-Neick, I., and Lange, P. 2004. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops. In vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 110, 14, 2010–2016.
- [39] Lang, R. M., Borow, K. M., Neumann, A., and Janzen, D. 1986. Systemic vascular resistance: an unreliable index of left ventricular afterload. *Circulation* 74, 5, 1114–1123.
- [40] Leatherman, G. F., Shook, T. L., Leatherman, S. M., and Colucci, W. S. 1989. Use of a conductance catheter to detect increased left ventricular inotropic state by end-systolic pressure-volume analysis. *Basic Res Cardiol* 84 Suppl 1, 247–256.
- [41] Mahnken, A. H., Gunther, R. W., and Krombach, G. A. 2004. Grundlagen der linksventrikulären Funktionsanalyse mittels MRT und MSCT. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 176, 10, 1365–1379.
- [42] Maughan, W. L., Shoukas, A. A., Sagawa, K., and Weisfeldt, M. L. 1979. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circulation research* 44, 3, 309–315.
- [43] McCabe, C., White, P. A., Rana, B. S., Gopalan, D., Agrawal, B., Pepke-Zaba, J., and Hoole, S. P. 2014. Right ventricle functional assessment: have new techniques supplanted the old faithful conductance catheter? *Cardiology in review* 22, 5, 233–240.
- [44] McKay, R. G., Aroesty, J. M., Heller, G. V., Royal, H., Parker, J. A., Silverman, K. J., Kolodny, G. M., and Grossman, W. 1984. Left ventricular pressure-volume diagrams and end-systolic pressure-volume relations in human beings. *J Am Coll Cardiol* 3, 2 Pt 1, 301–312.
- [45] Milnor, W. R. 1975. Arterial impedance as ventricular afterload. *Circulation research* 36, 5, 565–570.
- [46] Naeije, R. and Manes, A. 2014. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 23, 134, 476–487.
- [47] Olschewski, H., Hoepfer, M. M., Borst, M. M., Ewert, R., Grünig, E., Kleber, F.-X., Kopp, B., Opitz, C., Reichenberger, F., Schmeisser, A., Schranz, D., Schulze-Neick, I., Wilkens, H., Winkler, J., and Worth, H. 2007. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 96, 5, 301–330.
- [48] Petersen, S. E., Aung, N., Sanghvi, M. M., Zemrak, F., Fung, K., Paiva, J. M., Francis, J. M., Khanji, M. Y., Lukaschuk, E., Lee, A. M., Carapella, V., Kim, Y. J., Leeson, P., Piechnik, S. K., and Neubauer, S. 2017. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. *Journal of cardiovascular*

magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 19, 1, 18.

- [49] Piper, W. 2007. *Innere Medizin. Mit 117 Tabellen*. Springer-Lehrbuch. Springer, Heidelberg.
- [50] Rex, S., Missant, C., Claus, P., Buhre, W., and Wouters, P. F. 2008. Effects of inhaled iloprost on right ventricular contractility, right ventriculo-vascular coupling and ventricular interdependence. A randomized placebo-controlled trial in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Critical care (London, England)* 12, 5, R113.
- [51] Rich, S., Dantzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., and Koerner, S. K. 1987. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of internal medicine* 107, 2, 216–223.
- [52] Ruopp, M. D., Perkins, N. J., Whitcomb, B. W., and Schisterman, E. F. 2008. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biometrical journal. Biometrische Zeitschrift* 50, 3, 419–430.
- [53] Sanz, J., García-Alvarez, A., Fernández-Friera, L., Nair, A., Mirelis, J. G., Sawit, S. T., Pinney, S., and Fuster, V. 2012. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension. A magnetic resonance study. *Heart (British Cardiac Society)* 98, 3, 238–243.
- [54] Schäfers, H. J. 2001. *Pulmonale Hypertonie*. Blackwell-Wiss.-Verlag.
- [55] Schreuder, J. J., Biervliet, J. D., Van der Velde, E T, Have, K. ten, van Dijk, A D, Meyne, N. G., and Baan, J. 1991. Systolic and diastolic pressure-volume relationships during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5, 6, 539–545.
- [56] Schreuder, J. J., van der Veen, F H, Van der Velde, E T, Delahaye, F., Alfieri, O., Jegaden, O., Lorusso, R., Jansen, J. R., Hoeksel, S. A., Finet, G., Volterrani, M., Kaulbach, H. G., Baan, J., and Wellens, H. J. 1997. Left ventricular pressure-volume relationships before and after cardiomyoplasty in patients with heart failure. *Circulation* 96, 9, 2978–2986.
- [57] Shishido, T., Hayashi, K., Shigemi, K., Sato, T., Sugimachi, M., and Sunagawa, K. 2000. Single-Beat Estimation of End-Systolic Elastance Using Bilinearly Approximated Time-Varying Elastance Curve. *Circulation* 102, 16, 1983–1989.
- [58] Siebenthal, C. von, Aubert, J.-D., Mitsakis, P., Yerly, P., Prior, J. O., and Nicod, L. P. 2016. Pulmonary Hypertension and Indicators of Right Ventricular Function. *Frontiers in medicine* 3, 23.
- [59] Spruijt, O. A., Man, F. S. de, Groepenhoff, H., Oosterveer, F., Westerhof, N., Vonk-Noordegraaf, A., and Bogaard, H.-J. 2015. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 191, 9, 1050–1057.
- [60] Starling, M. R. 1993. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J* 125, 6, 1659–1666.

- [61] Steendijk, P. 2004. Pressure-volume measurements by conductance catheter during cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal Supplements* 6, D35-D42.
- [62] Strange, G., Gabbay, E., Kermeen, F., Williams, T., Carrington, M., Stewart, S., and Keogh, A. 2013. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ* 3, 1, 89–94.
- [63] Sunagawa, K., Maughan, W. L., and Sagawa, K. 1985. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circulation research* 56, 4, 586–595.
- [64] Tedford, R. J., Mudd, J. O., Girgis, R. E., Mathai, S. C., Zaiman, A. L., Houston-Harris, T., Boyce, D., Kelemen, B. W., Bacher, A. C., Shah, A. A., Hummers, L. K., Wigley, F. M., Russell, S. D., Sagggar, R., Sagggar, R., Maughan, W. L., Hassoun, P. M., and Kass, D. A. 2013. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circulation. Heart failure* 6, 5, 953–963.
- [65] Tello, K., Dalmer, A., Axmann, J., Vanderpool, R., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Roller, F., Seeger, W., Sommer, N., Wilhelm, J., Gall, H., and Richter, M. J. 2019. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circulation. Heart failure* 12, 1, e005512.
- [66] Tello, K., Richter, M. J., Axmann, J., Buhmann, M., Seeger, W., Naeije, R., Ghofrani, H. A., and Gall, H. 2018. More on Single-Beat Estimation of Right Ventriculoarterial Coupling in Pulmonary Arterial Hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 198, 6, 816–818.
- [67] 2017. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 69, 2, 236–243.
- [68] Thelen, M. and Abegunewardene, N. 2010. *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren ; 61 Tabellen*. Thieme.
- [69] Tombe, P. P. de, Jones, S., Burkhoff, D., Hunter, W. C., and Kass, D. A. 1993. Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *Am J Physiol* 264, 6 Pt 2, H1817-24.
- [70] Tulner, Sven A F, Klautz, Robert J M, van Rijk-Zwikker, Gerda L, Engbers, Frank H M, Bax, J. J., Baan, J., van der Wall, Ernst E, Dion, R. A., and Steendijk, P. 2003. Perioperative assessment of left ventricular function by pressure-volume loops using the conductance catheter method. *Anesth Analg* 97, 4, 950.
- [71] Tunariu, N., Gibbs, Simon J R, Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P., and Al-Nahhas, A. 2007. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48, 5, 680–684.
- [72] van de Veerdonk, M. C., Kind, T., Marcus, J. T., Mauritz, G.-J., Heymans, M. W., Bogaard, H.-J., Boonstra, A., Marques, K. M. J., Westerhof, N., and Vonk-Noordegraaf, A. 2011. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 24, 2511–2519.

- [73] van de Veerdonk, M. C., Marcus, J. T., Westerhof, N., Man, F. S. de, Boonstra, A., Heymans, M. W., Bogaard, H.-J., and Vonk Noordegraaf, A. 2015. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 147, 4, 1063–1071.
- [74] Vanderpool, R. R., Desai, A. A., Knapp, S. M., Simon, M. A., Abidov, A., Yuan, J. X.-J., Garcia, J. G. N., Hansen, L. M., Knoper, S. R., Naeije, R., and Rischard, F. P. 2017. How prostacyclin therapy improves right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 50, 2.
- [75] Vanderpool, R. R., Pinsky, M. R., Naeije, R., Deible, C., Kosaraju, V., Bunner, C., Mathier, M. A., Lacomis, J., Champion, H. C., and Simon, M. A. 2015. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)* 101, 1, 37–43.
- [76] Vanderpool, R. R., Rischard, F., Naeije, R., Hunter, K., and Simon, M. A. 2016. Simple functional imaging of the right ventricle in pulmonary hypertension: Can right ventricular ejection fraction be improved? *International journal of cardiology* 223, 93–94.
- [77] Voelkel, N. F. and Schranz, D. 2015. *The right ventricle in health and disease*. Respiratory Medicine. Humana Press, New York, NY.
- [78] Vonk-Noordegraaf, A., Haddad, F., Chin, K. M., Forfia, P. R., Kawut, S. M., Lumens, J., Naeije, R., Newman, J., Oudiz, R. J., Provencher, S., Torbicki, A., Voelkel, N. F., and Hassoun, P. M. 2013. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension. Physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 62, 25 Suppl, D22-33.
- [79] Wauthy, P., Naeije, R., and Brimiouille, S. 2005. Left and right ventriculo-arterial coupling in a patient with congenitally corrected transposition. *Cardiol Young* 15, 6, 647–649.
- [80] Weymann, A., Radovits, T., Karck, M., and Szabó, G. 2014. Auswirkung des totalen Aortenbogensatzes auf die ventrikuloarterielle Kopplung. *Z Herz- Thorax-Gefäßchir*.
- [81] Wilkens, H., Grimminger, F., Hoepfer, M., Stähler, G., Ehlken, B., Plesnila-Frank, C., Berger, K., Resch, A., and Ghofrani, A. 2010. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respiratory medicine* 104, 6, 902–910.

Publikationsverzeichnis

Die vorliegende Arbeit basiert auf Messungen und Ergebnissen, welche im Rahmen der Right heart I Studie (NCT03403868) am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt und erhoben wurden.

Die vorliegenden Ergebnisse wurden bereits im Januar 2019 veröffentlicht:

Tello, K., Dalmer, A., Axmann, J., Vanderpool, R., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Roller, F., Seeger, W., Sommer, N., Wilhelm, J., Gall, H., and Richter, M. J. 2019. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circulation. Heart failure* 12, 1, e005512. [65]

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.“

Butzbach, 09.09.19

Ort, Datum

J. Arman

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Ghofrani für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die Betreuung der Promotion.

Weiterhin gilt ein ganz besonderer Dank Herrn Dr. med. Khodr Tello für die dauerhaft gute Zusammenarbeit sowie die exzellente Betreuung und die geduldige Hilfe während der gesamten Entstehung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch:

Meiner Ehefrau Juliane Axmann die mich während des Studiums und der gesamten Dissertation unterstützt und motiviert hat.

Sowie meinen Eltern dafür, dass die mir meine Ausbildung sowie damit verbunden diese Arbeit ermöglicht und mir immer als Vorbild gedient haben.

Einem meiner besten Freunde, Markus Jakob, für die geduldigen Stunden des Lektorats.

PD Dr. med. Dr. Henning Gall für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Herrn Prof. Dr. Buhmann für die Erstellung der mathematischen Formel zur Berechnung des P_{max} .

Sowie nicht zuletzt dem gesamten Team der PH Ambulanz für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit.