

Einfluss einer pulmonalen Ballonangioplastie
bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie
auf elektrokardiographische Parameter

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

vorgelegt von Lukas Maximilian Ley
aus Bottrop

Gießen 2025

Einfluss einer pulmonalen Ballonangioplastie
bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie
auf elektrokardiographische Parameter

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

vorgelegt von Lukas Maximilian Ley
aus Bottrop

Gießen 2025

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Campus Kerckhoff**

Klinik für Allgemeine Pneumologie/Klinik für Thoraxchirurgie
der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Gutachter: Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani

Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Dörr

Tag der Disputation: 27.11.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen der pulmonalen Hypertonie	1
1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	3
1.2.1 Epidemiologie	3
1.2.2 Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren	3
1.2.3 Klinik und Symptome	5
1.2.4 Diagnose	5
1.2.5 Therapie	7
1.3 Elektrokardiographie	12
1.3.1 Grundlagen der Elektrokardiographie	12
1.3.2 Besonderheiten bei der Darstellung des rechten Herzens im Elektrokardiogramm	12
1.3.3 Elektrokardiographische Veränderungen bei pulmonaler Hypertonie	13
1.3.4 Einsatz des Elektrokardiogramms bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie ...	14
1.4 Hypothesen, Fragestellungen und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Studiendesign	16
2.1.1 Patientenkollektiv	16
2.1.2 Aufteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen	16
2.1.3 Beteiligung der Studienkohorte an Datenbanken und Registern	17
2.1.4 Ethikvotum	17
2.2 Elektrokardiographie	17
2.2.1 Durchführung der Elektrokardiographie	17
2.2.2 Auswahl der elektrokardiographischen Parameter	18
2.3 Pulmonale Ballonangioplastie	19
2.4 Rechtsherzkatheter und hämodynamische Parameter	20
2.5 Datenerhebung, -verarbeitung und -auswertung	20
2.6 Statistik	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte	23
3.2 Hämodynamische Daten der Gesamtkohorte	23
3.3 Elektrokardiographische Daten der Gesamtkohorte	24
3.3.1 Elektrokardiographische Hauptparameter in der Gesamtkohorte	24
3.3.2 Elektrische Herzachse in der Gesamtkohorte	25

3.3.3 Atriale elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte	28
3.3.4 Ventrikuläre elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte.....	29
3.3.5 Elektrokardiographische Parameter der Erregungsrückbildung in der Gesamtkohorte	31
3.3.6 Weitere elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte	33
3.3.7 Charakteristische elektrokardiographische Zeichen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie – ein Patientenbeispiel	34
3.3.8 Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor und nach pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel	37
3.4 Korrelationsanalyse in der Gesamtkohorte	42
3.4.1 Korrelationen der Gesamtkohorte in der Baseline-Untersuchung.....	42
3.4.2 Korrelationen der Gesamtkohorte in der Follow-Up-Untersuchung.....	43
3.4.3 Korrelationen der Delta-Werte der Gesamtkohorte	44
3.5 Auswertung der Gesamtkohorte in Subgruppen	45
3.5.1 Unterschiede in den Patientencharakteristika der Subgruppen	45
3.5.2 Unterschiede in den hämodynamischen Daten der Subgruppen.....	46
3.5.3 Unterschiede in den elektrokardiographischen Daten der Subgruppen	46
3.5.3.1 Unterschiede in den elektrokardiographischen Hauptparametern der Subgruppen	46
3.5.3.2 Unterschiede in der elektrischen Herzachse der Subgruppen	47
3.5.3.3 Unterschiede in den atrialen elektrokardiographischen Parametern der Subgruppen	47
3.5.3.4 Unterschiede in den ventrikulären elektrokardiographischen Parametern der Subgruppen.....	47
3.5.3.5 Unterschiede in den elektrokardiographischen Parametern der Erregungsrückbildung der Subgruppen.....	48
3.5.3.6 Unterschiede in weiteren elektrokardiographischen Parametern der Subgruppen	48
3.5.3.7 Korrelationsanalyse der Subgruppen	48
3.5.3.7.1 Korrelationen der Subgruppen in der Baseline-Untersuchung	48
3.5.3.7.2 Korrelationen der Subgruppen in der Follow-Up-Untersuchung.....	49
3.5.3.7.3 Korrelationen der Delta-Werte der Subgruppen	49
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	49
4. Diskussion	51
4.1 Elektrokardiographische Hauptparameter im Vergleich mit der aktuellen Literatur	51
4.2 Der elektrokardiographische Hauptparameter “R V1, V2 + S I, aVL - S V1” im Vergleich mit der aktuellen Literatur	54

4.3 Die relevantesten elektrokardiographischen Parameter im Vergleich mit der aktuellen Literatur	57
4.4 Weitere elektrokardiographische Parameter im Vergleich mit der aktuellen Literatur	64
4.5 Die Rolle der Subgruppen in der vorliegenden Studie.....	70
4.6 Klinische Einsatzgebiete des Elektrokardiogramms bei pulmonaler Hypertonie in Gegenwart und Zukunft	71
4.7 Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie.....	76
5. Schlussfolgerungen.....	80
Zusammenfassung.....	81
Summary	82
Abkürzungsverzeichnis.....	83
Abbildungsverzeichnis	85
Tabellenverzeichnis	86
Referenzen.....	88
Anhang	109
Publikationsverzeichnis	133
Ehrenwörtliche Erklärung	134
Danksagung.....	135

Gender-Hinweis

Um die bestmögliche Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu gewährleisten, wird das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen inkludieren im Sinne der Gleichbehandlung allerdings grundsätzlich alle Geschlechter (divers, männlich, weiblich) und beinhalten keine Wertung.

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine potenziell lebensbedrohliche, kardiovaskuläre Erkrankung. Sie ist durch einen Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) auf > 20 mmHg in Ruhe, gemessen mit dem Rechtsherzkatheter (RHC), charakterisiert.¹ Seit dem ersten PH-Symposium 1973 in Genf, galt für lange Zeit ein mPAP-Schwellenwert von 25 mmHg.² Da der mPAP bei Gesunden im Mittel bei $14 \pm 3,3$ mmHg liegt und die obere Normgrenze (Mittelwert inklusive zwei Standardabweichungen) somit 20,6 mmHg beträgt, wurde auf dem sechsten PH-Symposium 2018 in Nizza der neue mPAP-Schwellenwert von > 20 mmHg zur hämodynamischen Definition der PH vorgeschlagen. Dieser Grenzwert wurde 2022 in die aktuelle Leitlinie der „European Society of Cardiology“ (ESC) und „European Respiratory Society“ (ERS) übernommen.^{1,3-5} Im Allgemeinen werden prä- von postkapillären Formen der PH unterschieden. Sind die arteriellen Lungengefäße primär von der Erkrankung betroffen, wird von einer präkapillären Form gesprochen. Liegt allerdings primär eine Linksherzerkrankung mit Rückwärtsversagen und Stauungskomponente in den Lungenvenen vor, handelt es sich um eine postkapilläre Form. Weiterhin werden fünf PH-Gruppen unterschieden (Tabelle 1).^{1,6}

Tabelle 1 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Gruppe	Bezeichnung	Primäre Lokalisation	Wichtigste auslösende Erkrankungen	Häufigkeit
1	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	Präkapillär	Idiopathisch; hereditär; assoziiert mit Drogen bzw. Toxinen, Bindegewbserkrankungen, HIV-Infektion, portaler Hypertension, angeborenen Herzfehlern, Schistosomiasis	Selten (Inzidenz: 6 pro Mio. Erwachsene, Prävalenz: 48-55 pro Mio. Erwachsene)
2	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen	Postkapillär	Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen	Sehr häufig (65-80% der Fälle, ca. 60-70% Prävalenz bei Linksherzinsuffizienz)
3	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie	Präkapillär	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)	Häufig (Prävalenz bei COPD: ca. 40%, Prävalenz bei ILD: ca. 10%)
4	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenarterienobstruktionen	Präkapillär	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	Selten (Inzidenz: 3-6 pro Mio. Erwachsene, Prävalenz: 26-38 pro Mio. Erwachsene)
5	Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer oder multifaktorieller Mechanismen	Prä- und/oder postkapillär	Hämatologische, systemische, metabolische Krankheitsbilder	Selten

Modifiziert nach ^{1,6-13}

Legende: Präkapilläre pulmonale Hypertonie: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) > 20 mmHg, pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) > 2 WU und Pulmonalarterienverschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg; postkapilläre pulmonale Hypertonie: mPAP > 20 mmHg, PVR ≤ 2 WU und PAWP > 15 mmHg

1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

1.2.1 Epidemiologie

Es wird geschätzt, dass bis zu 1% der globalen Bevölkerung und 10% der über 65-Jährigen an einer PH leiden. Hauptursache in bis zu 80% der Fälle sind Linksherzerkrankungen (Gruppe 2), gefolgt von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie (Gruppe 3).^{1,8,9} Deutlich seltener und anspruchsvoller zu diagnostizieren sind die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1) und die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4).^{1,6} Die CTEPH ist zwar die bedeutendste Entität der Gruppe 4 (PH assoziiert mit Lungenarterienobstruktionen), aber insgesamt mit einer Inzidenz von 3-6 pro Mio. Erwachsenen und einer Prävalenz von 26-38 pro Mio. Erwachsenen eher selten.^{1,7,14} Es wird allerdings von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen.¹⁵⁻¹⁹ Der Prozess vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung der CTEPH gestaltet sich häufig komplex, involviert oft mehrere verschiedene Ärzte und dauert im Median ungefähr 1 Jahr (10-15 Monate).²⁰⁻²⁴ Als Ursache der CTEPH wird eine akute Lungenarterienembolie (LAE) angenommen und bis zu 83% der CTEPH-Patienten weisen eine dokumentierte LAE in ihrer Krankheitsgeschichte auf.^{25,26} Obwohl etwa 35-50% der Patienten 6 Monate nach akuter LAE noch residuelle Lungenarterienobstruktionen aufweisen, entwickelt sich die CTEPH nur bei ca. 2-3% der Überlebenden einer LAE.²⁷⁻³⁹ In ihrem Auftreten scheint es jedoch deutliche geographische Unterschiede zu geben. So weisen in Europa und Nordamerika 64-83% der CTEPH-Patienten eine LAE in ihrer Krankheitsgeschichte auf, in Japan jedoch nur 15-39%.^{23,25,40} Zudem erkranken in Japan vorrangig Frauen (ca. 70-80% der Patienten) an einer CTEPH, in westlichen Ländern sind beide Geschlechter gleichermaßen betroffen.^{21-23,40-42} Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnose beträgt weltweit in etwa 60 Jahre.^{22,40,41,43-47}

1.2.2 Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die CTEPH wird allgemein als Langzeitkomplikation einer vorangegangenen LAE angesehen. Sie kennzeichnet sich durch den Nachweis von thromboembolischem Material in den Pulmonalarterien und durch ein mikrovaskuläres Remodeling.^{1,26,48,49} Häufige Begleiterkrankungen sind verschiedenste Thrombophilien, welche bei 9-38% der CTEPH-Patienten detektierbar sind.^{22,40} Da allerdings nur eine Minderheit der LAEs in einer CTEPH resultieren, werden inflammatorische bzw. infektiöse Trigger-

Mechanismen als ursächlich vermutet, welche zu einer unvollständigen Thrombolyse und damit residuellen Obstruktionen führen könnten.^{30,50-52} Dieses intravasale postembolische Material wird zu organisiertem thrombofibrotischen Gewebe umgebaut, führt zu einem vaskulären Remodeling und bildet verschiedenste Stenosemorphologien aus, die das Gefäß obstruieren.^{53,54} Zusätzlich kommt es in den distaleren, teilweise auch nicht verschlossenen Arterien, Arteriolen und Lungenvenen zu einem mikrovaskulären, hypertrophen Remodeling, welches dem der PAH ähnelt. Als Ursache dieser Mikrovaskulopathie wird zum einen die konsekutive Hyperperfusion der nicht verschlossenen Lungengefäße und zum anderen die Bildung von Anastomosen zwischen Bronchialarterien und kleinen Gefäßen distal der Obstruktionen mit konsekutiver Hyperperfusion vermutet.^{48,49,53,55,56} Die Gesamtheit dieser Prozesse führt zu einer Verringerung des effektiven Gesamtquerschnittes der Lungenstrombahn und damit zur Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) und des pulmonalarteriellen Druckes (PAP). Meist kann sich der rechte Ventrikel durch Hypertrophie vorerst noch an die erhöhte Nachlast adaptieren und die ventrikulo-pulmonalarterielle Kopplung gewährleisten. Mit Progredienz der PH führt dies aber letztendlich zu einer Maladaptation des rechten Ventrikels mit Dilatation und Einschränkung bzw. Verlust der ventrikulo-pulmonalarteriellen Kopplung. Es kommt zur Dekompensation der Rechtsherzinsuffizienz und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Dabei stellt die Funktion des rechten Ventrikels den prognostisch wichtigsten Parameter der Erkrankung dar.^{1,57-61}

Folgende Krankheiten bzw. Zustände wurden als Risikofaktoren der CTEPH identifiziert bzw. sind mit der CTEPH assoziiert: Zustand nach (rekurrenter) venöser Thromboembolie, Zustand nach fulminanter LAE, Zustand nach idiopathischer LAE, Vorliegen einer anderen Blutgruppe als 0, Vorliegen einer Faktor VIII- bzw. von-Willebrand-Faktor-Erhöhung, Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörper bzw. Lupus-Antikoagulans, laufende Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Hypothyreose, Zustand nach malignem Tumor, Vorliegen eines (infizierten) ventrikuloatrialen Shunts und infizierten Herzschrittmachers, Zustand nach Splenektomie, sowie das Vorliegen chronisch entzündlicher Erkrankungen (z.B. Osteomyelitis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen) und myeloproliferativer Erkrankungen.^{34,50,52,62-71}

1.2.3 Klinik und Symptome

Hinweise auf eine CTEPH ergibt die Konstellation aus Belastungsdyspnoe bzw. funktioneller Beeinträchtigung nach vorangegangener LAE. Symptome und Zeichen der CTEPH sind oft unspezifisch oder zu Beginn sogar gänzlich fehlend.^{1,6,26,72,73} So sprechen Experten von einer sogenannten „Honeymoon“-Phase, welche die individuell langanhaltende Zeitspanne - meist Monate, ggf. sogar Jahre - der Rückläufigkeit der Symptome nach akuter LAE beschreibt, bevor die Symptomatik aufgrund der CTEPH-Entstehung rezidiert. „Honeymoon“-Perioden sind allerdings keinesfalls obligat, eine CTEPH mit (persistierender) Symptomatik kann sich auch direkt an eine akute LAE anschließen.^{1,30,74,75} Es wird vermutet, dass bei einigen Patienten sogar erst eine Rezidivembolie bei bereits bestehender, oligosymptomatischer bzw. asymptomatischer CTEPH Symptome induziert bzw. zur Diagnose führt („acute on chronic“-Phänomen).^{51,76} Die Symptome der CTEPH gleichen weitestgehend denen der anderen PH-Gruppen. Bei Erkrankungsbeginn sind sie meist nur bei Belastung, im späteren Verlauf bereits in Ruhe zu beobachten. Das Kardinalsymptom der CTEPH ist die progrediente Belastungsdyspnoe. Weitere mögliche Symptome einer PH sind Fatigue, Schwäche, Brustschmerz, Palpitationen und seltener Belastungsbrustschmerz, Heiserkeit, Husten beziehungsweise Hämoptysen. Bei Manifestation der Rechtsherzinsuffizienz sind erweiterte Jugularvenen, hepatojugulärer Reflux, Hepatosplenomegalie mit Aszites, periphere Zyanose, Schwindel, Blässe, kalte Extremitäten, Ödeme, Synkopen und eine verlängerte Kapillarfüllungszeit möglich. Typische Auskultationsbefunde sind ein lauter zweiter Herzton und ein vorhandener dritter Herzton, sowie ein Systolikum (Trikuspidalinsuffizienz) und/oder ein Diastolikum (Pulmonalinsuffizienz).^{1,6,13,73,77,78} Zusätzlich sind aber auch Symptome ähnlich zu denen einer akuten LAE (bspw. Hämoptysen, thorakales Druck- und Engegefühl) oder Varikosiszeichen bzw. Zeichen eines postthrombotischen Syndroms aufgrund einer potenziell vorliegenden chronisch venösen Insuffizienz möglich.^{21,26,51,77,78}

1.2.4 Diagnose

Bei Symptomen wie persistierender oder neu einsetzender Belastungsdyspnoe, vor allem nach vorangegangener LAE, und/oder bei vorhandenen CTEPH-Risikofaktoren, sollte eine Echokardiographie, und bei mittlerer oder hoher echokardiographischer PH-Wahrscheinlichkeit eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie zur Suche nach typischen

Perfusionsdefekten durchgeführt werden.^{1,26,79,80} Zudem könnte ein ergänzender kardiopulmonaler Belastungstest (CPET) diagnostisch sinnvoll sein, vor allem bei geringer echokardiographischer PH-Wahrscheinlichkeit, aber persistierendem CTEPH-Verdacht.^{81,82} Werden in der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie charakteristische „mismatches“ (Perfusionsdefekte bei erhaltener Ventilation) gefunden, sollte eine CTEPH über eine Rechtsherzkatheteruntersuchung hämodynamisch gesichert werden. Mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) oder computertomographischer Pulmonalisangiographie (CTPA) wird die Diagnose verifiziert und zur Behandlungsplanung auf Operabilität der CTEPH geprüft.^{1,6,83} Der optimale Zeitpunkt der frühzeitigen CTEPH-Erkennung liegt wahrscheinlich im Bereich von 3-12 Monaten nach der vorangegangenen LAE.^{26,30-32,34,35,38,84,85}

Differenzialdiagnostisch müssen andere PH-Gruppen ausgeschlossen werden, vor allem bei negativer LAE-Anamnese. In dieser Situation sollten Patienten den basalen diagnostischen Algorithmus der PH durchlaufen (Abbildung 1). Bei persistierendem PH-Verdacht sollten Patienten nach Ausschluss einer PH der Gruppe 2 bzw. 3 zur endgültigen Diagnosestellung, Klassifikation und Therapie an PH-Zentren überwiesen werden, da diese anderen Einrichtungen in Diagnostik und Therapie überlegen zu sein scheinen.^{1,6,86,87} Ist dann eine CTEPH durch fehlende „mismatches“ in der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie ausgeschlossen, sollte eine diagnostische Abklärung in Richtung PAH oder einer PH multifaktorieller bzw. unklarer Genese erfolgen.¹ Zudem gilt es bei vorhandenen „mismatches“ die chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung ohne pulmonale Hypertonie (CTEPD without PH, ehemals chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED)) von der CTEPH abzugrenzen.^{1,53,88} Differenzialdiagnostisch sind zudem weitere Ursachen einer Pulmonalarterienobstruktion wie das Angiosarkom, Arteriitiden, eine kongenitale Pulmonalarterienstenose, eine Echinokokkose, sowie weitere maligne (Nierenzellkarzinom, Uteruskarzinom, Keimzelltumoren des Hodens) und nicht maligne (Leiomyosarkom des Uterus) Tumore zu bedenken.¹

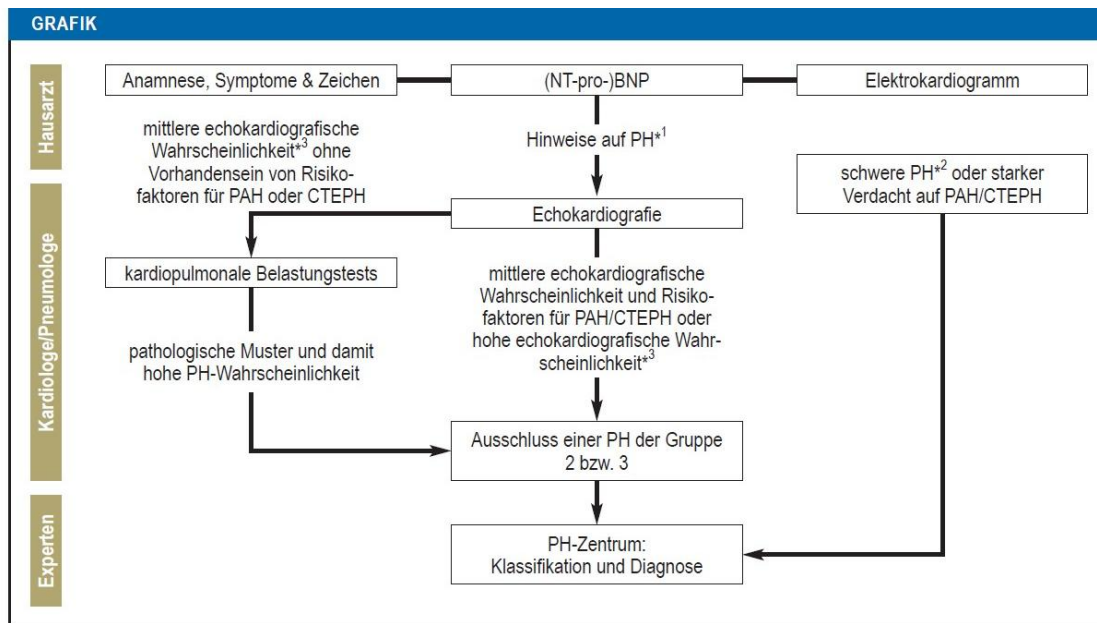
Zusammenfassend müssen folgende Punkte erfüllt sein, um eine CTEPH zu diagnostizieren:

1. Nachweis von thromboembolischem Material in den Lungenarterien („mismatches“ in der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie)

2. Präkapilläre PH (RHC: mPAP > 20 mmHg, PVR > 2 Wood Einheiten (WU) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg).

Besteht der Verdacht einer CTEPH (unmittelbar) nach vorangegangener LAE, werden für die Diagnose außerdem eine therapeutische Antikoagulation über mindestens drei Monate gefordert.¹

Abbildung 1 Basaler Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie



Übernommen aus: Ley et. al. The Early Detection of Pulmonary Hypertension.⁶ (ursprünglich modifiziert nach: ^{1,77})

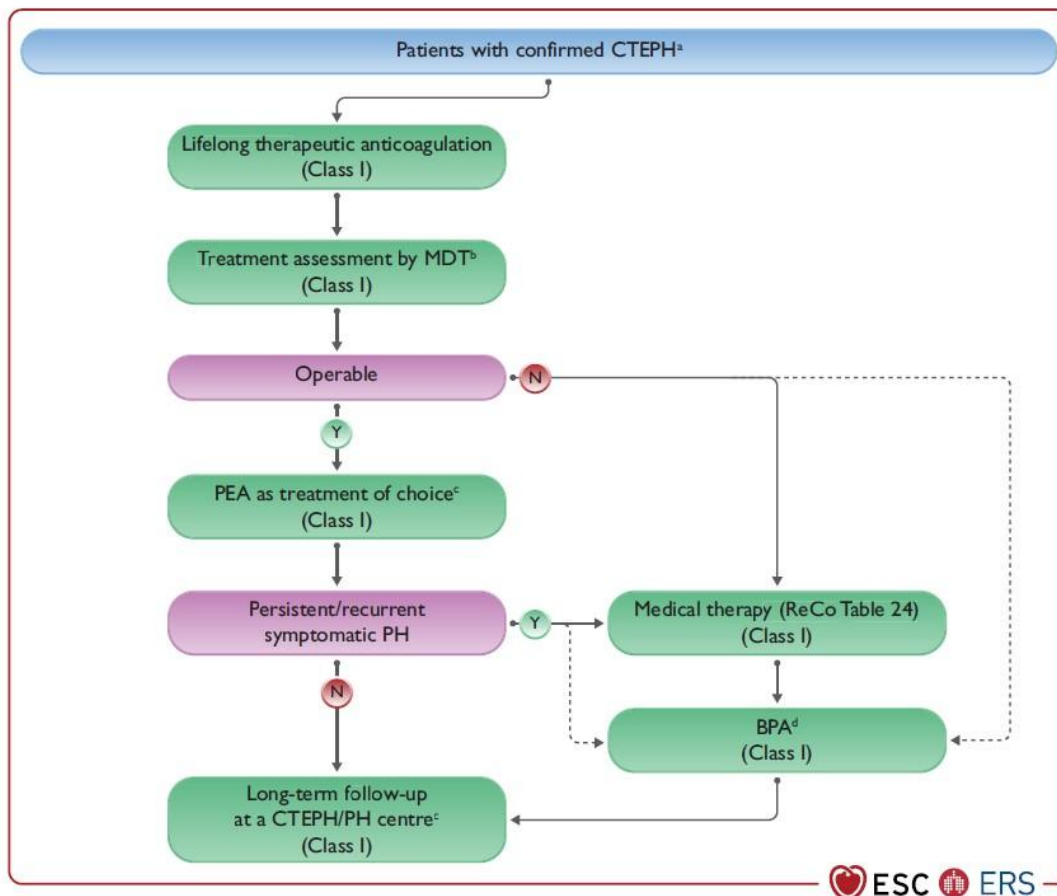
Legende: PH: pulmonale Hypertonie, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, *1 essenziell ist hierbei die Interpretation möglicherweise vorhandener Befunde in Zusammenschau, *2 pulmonalvaskulärer Widerstand > 5 Wood Einheiten, *3 mittlere echokardiographische Wahrscheinlichkeit: Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) ≤ 2,8 m/s und weitere Anzeichen oder TRV = 2,9-3,4 m/s, hohe echokardiographische Wahrscheinlichkeit: TRV = 2,9-3,4 m/s und weitere Anzeichen oder TRV > 3,4 m/s

1.2.5 Therapie

Zur Therapie der CTEPH stehen neben der pulmonalen Endarteriektomie (PEA) als Behandlung der Wahl bei Operabilität auch die interventionelle Möglichkeit der pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) und medikamentöse Therapien zur Verfügung.^{1,89,90} Zudem könnte die Pulmonalarteriendenerivation eine Behandlungsoption für die (residuelle) CTEPH (nach PEA) darstellen.^{91,92} Die CTEPH weist eine 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 82-100%, 70-99% und 62-98% auf, mit besserem Überleben nach durchgeführter PEA, als nach BPA (1-Jahres-Überlebensrate: 86-100% vs. 82-98%, 3-Jahres-Überlebensrate: 76-99% vs. 70-97%, 5-Jahres-Überlebensrate: 77-97% vs. 62-98%).^{22,24,41,43-47,93-107} Der von der ESC/ERS-Leitlinie empfohlene Behandlungsalgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt. Die

Evaluation eines möglichen multimodalen Therapiekonzeptes durch ein multidisziplinäres Team wird für jeden Patienten empfohlen.¹

Abbildung 2 Behandlungsalgorithmus der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie



Übernommen aus: Humbert et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.¹
 Erläuterung: BPA: pulmonale Ballonangioplastie; CTEPH: chronisch thromboembolische Lungenerkrankung; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; MDT: multidisziplinäres Team; N: Nein; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PEA: pulmonale Endarteriektomie; PH: pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; WU: Wood Einheiten; Y: Ja

Antikoagulation

Für alle CTEPH-Patienten wird, auch nach erfolgreicher PEA oder BPA, eine dauerhafte therapeutische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zur Rezidivprophylaxe empfohlen.^{1,90} Beide Medikamentenklassen sind weltweit im Einsatz, einige Experten bevorzugen allerdings (noch) die VKAs.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Aktuelle randomisiert kontrollierte Studien und Meta-Analysen bescheinigen den DOAKs allerdings eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber den VKAs bezüglich Blutungshäufigkeit und -schwere, Rezidivrate venöser Thromboembolien und Mortalität bei CTEPH-Patienten.¹¹⁰⁻¹²³ Bei Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms empfiehlt die ESC/ERS-Leitlinie allerdings explizit VKAs.^{1,124,125}

Pulmonale Endarteriektomie

Die PEA ist aufgrund ihres potenziell kurativen Ansatzes bei verhältnismäßig geringer Letalität während des Krankenhausaufenthaltes in hochvolumigen Expertenzentren (1,9-2,5%) die Behandlung der Wahl bei CTEPH.^{1,15,41,90,126-128} Die PEA wird als bilaterale Endarteriektomie im tiefen hypothermen Kreislaufstillstand durchgeführt. Dabei schält der Chirurg das thromboembolisch-fibrotische Material, inklusive Intima und oberflächlicher Media bis in Subsegmentebene aus den Lungenarterien heraus und entfernt so die mechanische Obstruktion der pulmonalarteriellen Strombahn (Abbildung 3).¹²⁹⁻¹³³

Abbildung 3 Pulmonale Endarteriektomie



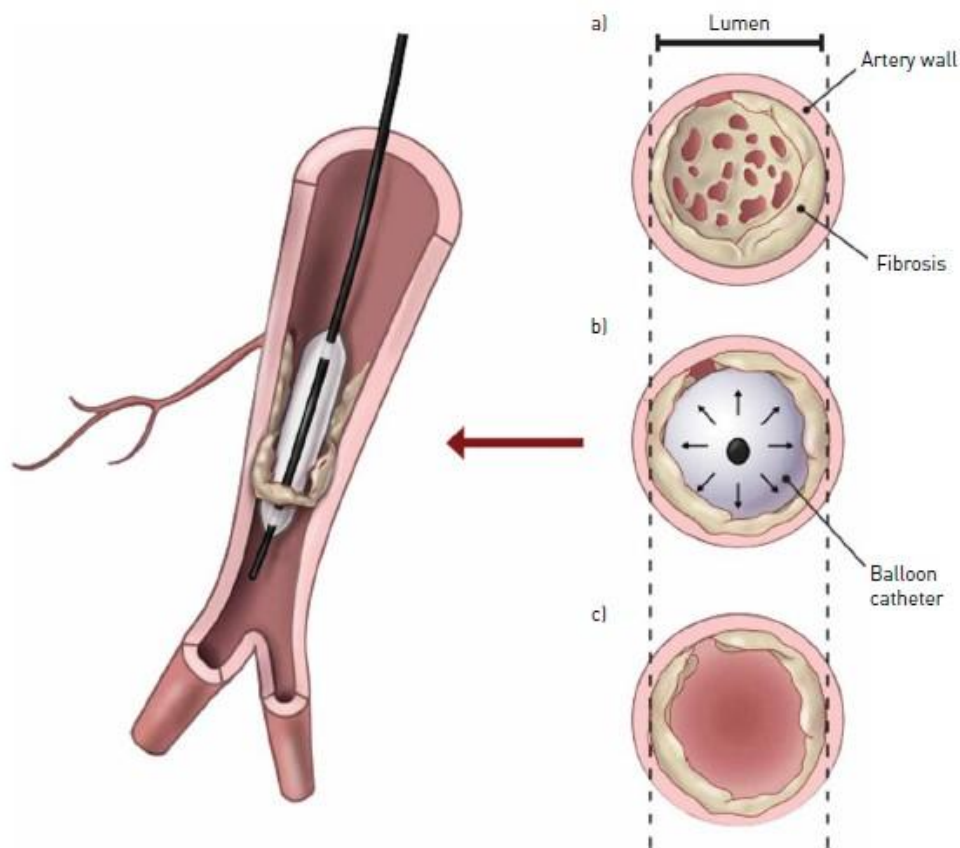
Übernommen aus: Delcroix et. al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension.⁵³
(ursprünglich reproduziert mit Genehmigung von Maren Höttén, Masterarbeit "Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment", Universität Maastricht, 2016)
Reproduced with permission of the © ERS 2024: European Respiratory Journal Jun 2021, 57 (6) 2002828; DOI: 10.1183/13993003.02828-2020
Erläuterung: Eröffnung der rechten Lungenarterie – Einbringen des Saugdissektors zwischen Arterienwand und fibrotischem Gewebe - Ablösen des Gewebes von der Arterienwand und Entfernung des fibrotischen Materials bis auf Segment- bzw. Subsegmentebene mit einer Zange

Die PEA zeigt exzellente mittel- bis langfristige Ergebnisse bei der Verbesserung von Hämodynamik, klinischen Symptomen, Lebensqualität und Überleben. Die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten nach durchgeführter PEA sind mit 86-100%, 76-99% und 77-97% sehr gut.^{22-24,41,43,45-47,93,94,97,99-102,105-107,134-140} Allerdings leiden ca. 25% der Patienten an einer persistierenden CTEPH nach PEA.^{108,141} Die aktuelle ESC/ERS-Leitlinie empfiehlt in diesem Fall eine BPA oder eine medikamentöse Therapie, in seltenen Fällen kann aber auch eine erneute PEA erfolgen.^{1,142}

Pulmonale Ballonangioplastie

Die BPA wurde erstmalig von Voorburg et al. und Feinstein et al. angewendet und später maßgeblich in Japan weiterentwickelt.¹⁴³⁻¹⁴⁷ Mittlerweile hat sich die BPA von einer experimentellen Methode zu einer etablierten Behandlungsoption vor allem für inoperable CTEPH-Patienten (in Expertenzentren nur etwa 10%, insgesamt bis zu 30-40% der Fälle) oder Patienten mit residueller CTEPH nach PEA (ca. 25%), entwickelt.^{1,21,24,108,141,148,149} Die BPA wird als gestuftes Verfahren (ca. 4-8 Sitzungen pro Patient im Abstand von einigen Wochen, 1-6 Läsionen pro Sitzung in 2-3 Lungensegmenten, ein Lungenlappen pro Sitzung) angewendet.^{51,150} Sie wird bei wachen Patienten in Lokalanästhesie durchgeführt. Über die rechte innere Jugularvene oder eine der Femoralvenen wird perkutan ein Zugang zum Niederdrucksystem des Kreislaufs etabliert. Der Interventionalist schiebt, nachdem ein Führungsdraht über die Zielläsion vorgebracht wurde, den Ballonkatheter unter Durchleuchtung an die Stelle der Zielläsion in der Pulmonalarterie vor.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ Dort werden die Pulmonalarterien durch Inflation des Ballons dilatiert, die intraluminalen Obstruktionen an die Gefäßwand gedrückt und das Lumen rekanalisiert (Abbildung 4).^{51,148,153} Dies bewirkt eine Verbesserung der kardiopulmonalen Hämodynamik und Reduktion der rechtsventrikulären Belastung. Durch ein reverses Remodeling des rechten Ventrikels kommt es zu einer Reduktion der Symptomatik und zu einer Verbesserung der Lebensqualität, funktionellen Kapazität und Langzeit-Prognose.^{40,96,103,104,139,145-147,153,155-171} Insgesamt erscheint die BPA effektiver, aber auch komplikationsbehafteter, als die alleinige medikamentöse Behandlung der CTEPH. Die 30-Tage-Letalität ist mit 0-2% in erfahrenen BPA-Zentren gering.^{40,96,99,103,107,153,160,162,172-178} CTEPH-Patienten weisen nach BPA-Behandlung exzellente 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 82-98%, 70-97% bzw. 62-98% auf.^{22,24,41,43-47,93,107}

Abbildung 4 Pulmonale Ballonangioplastie



Übernommen aus: Delcroix et. al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension.⁵³
(ursprünglich reproduziert mit Genehmigung von Maren Höttner, Masterarbeit "Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment", Universität Maastricht, 2016)
Reproduced with permission of the © ERS 2024: European Respiratory Journal Jun 2021, 57 (6) 2002828; DOI: 10.1183/13993003.02828-2020

Erläuterung: a) Netzartig konfigurierte Läsion in einem subsegmentalen Ast der Pulmonalarterie b) Einführen des Drahts in das fibrotische Material – Balloninflation – „Aufbrechen“ der Läsion c) Verdrängung des fibrotischen Materials an die Gefäßwand

Medikamentöse Therapie

Um die mikrovaskulopathische Komponente der CTEPH zu adressieren, wird vor allem bei Inoperabilität oder residueller CTEPH nach PEA bzw. BPA auf Medikamente zurückgegriffen. Aktuell sind Riociguat und Trepostinil für die Behandlung der CTEPH offiziell zugelassen. Die off-label Nutzung bzw. Anwendung anderer PAH-Medikamente im Rahmen von Studien, sowie die Kombination von Präparaten ist aber gängige Praxis.^{1,23,108,179-189} Die aktuelle ESC/ERS-Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Riociguat und das Erwägen von Trepostinil bei symptomatischen CTEPH-Patienten (Trepostinil nur bei World Health Organisation-Funktionsklasse (WHO-FC) III-IV) mit inoperabler oder residueller CTEPH nach PEA und die Erwägung einer pharmakologischen Therapie bei CTEPH-Patienten vor BPA. Zusätzlich empfiehlt die Leitlinie die off-label Anwendung von PAH-Medikamenten, ggf. sogar in Kombination, bei symptomatischen, inoperablen CTEPH-Patienten zu evaluieren.¹

Multimodale Therapie

Ein multimodales Vorgehen kann eine sequenzielle oder simultane Kombination von PEA, BPA und Medikamenten beinhalten. So können sowohl proximale, fibrotische Obstruktionen, als auch distale, mikrovaskulopathische Läsionen behandelt werden. Dies ist sinnvoll, da die einzelnen Behandlungen unterschiedliche Zielstrukturen aufweisen: Die PEA erreicht hauptsächlich Strukturen bis in die proximalen Subsegmentarterien, die BPA bis in die distalen Subsegmentarterien und der Effekt der medikamentösen Therapie reicht bis in die präkapillären Arteriolen und postkapillären Venolen.^{1,83,190-194} Potenzielle Einsatzgebiete der multimodalen CTEPH-Therapie sind die Verbesserung der kardiopulmonalen Hämodynamik vor PEA (Reduktion des perioperativen Risikos, Anwendung unter Experten umstritten) oder BPA (Reduktion der Komplikationen), die Behandlung der residuellen CTEPH nach PEA bzw. BPA und gemischte Läsionslagen, die nicht alleine mit der PEA zu erreichen sind.^{1,83,174,191-203} Erste Erfahrungen wurden veröffentlicht und es konnte nachgewiesen werden, dass Hybridbehandlungen effektiver sein können als Einzeltherapien und die Letalität bzw. Komplikationen reduzieren können.^{191-201,204-208}

1.3 Elektrokardiographie

1.3.1 Grundlagen der Elektrokardiographie

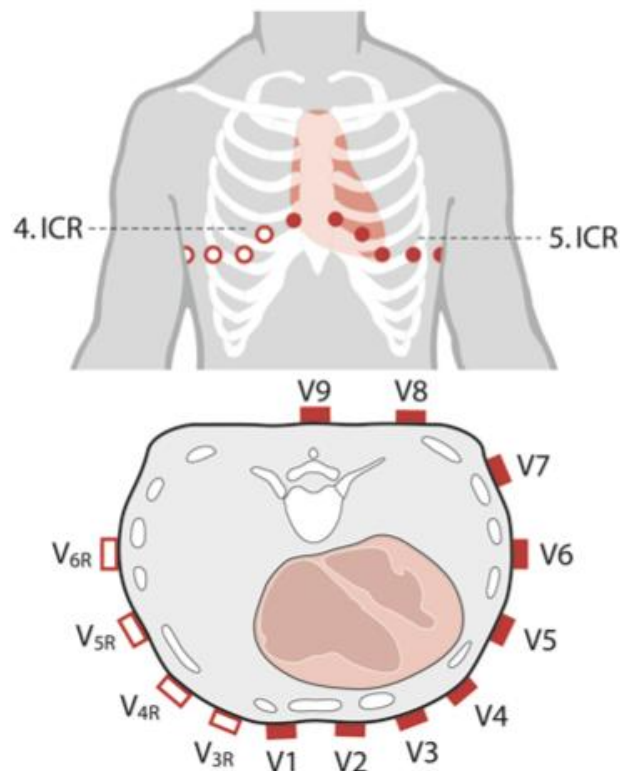
Die Elektrokardiographie zählt zu den grundlegenden diagnostischen Verfahren bei Erkrankungen, welche das Herz-Kreislaufsystem betreffen. Das Elektrokardiogramm (EKG) spiegelt die Ausbreitung der elektrischen Erregung des Herzens wider und beruht auf Veränderungen von Potenzialdifferenzen zwischen zwei Punkten auf der Körperoberfläche über die Zeit. Klinischer Standard ist das 12-Kanal-EKG. Die Standardableitungen des 12-Kanal-EKGs bestehen aus sechs frontalen Extremitätenableitungen (Ableitungen I, II und III nach Einthoven, Goldberger-Ableitungen aVR, aVL und aVF) und sechs horizontalen Brustwandableitungen (Wilson-Ableitungen V1-V6). Weiterhin ist es möglich die Brustwandableitungen für Fragestellungen, welche das rechte Herz betreffen, auf die kontralaterale Seite fortzuführen (V3R-V6R).²⁰⁹⁻²¹⁴

1.3.2 Besonderheiten bei der Darstellung des rechten Herzens im Elektrokardiogramm

Normalerweise dominiert der linke Ventrikel das EKG aufgrund seiner physiologisch erheblich größeren Muskelmasse und maskiert den rechten Ventrikel

elektrokardiographisch. Ist der rechte Ventrikel einer Druckbelastung bzw. erhöhten Nachlast ausgesetzt, wie bei der PH, muss dieser erst um das Zwei- bis Dreifache hypertrophieren, um mehr Muskelmasse als der linke Ventrikel aufzuweisen. Erst dann kann der rechte Ventrikel die elektrische Herzachse nach rechts lenken und deutlich sichtbare elektrokardiographische Veränderungen induzieren.²¹⁵⁻²¹⁷ Damit dies geschieht, muss also eine schwere Rechtsherzbelastung wie beispielsweise eine fortgeschrittene PH vorliegen.^{215,218} Die Ableitungen V1 bzw. V3R-V5R sind zur Detektion der entsprechenden elektrokardiographischen Pathologien am sensitivsten, vermutlich da sie anatomisch das rechte Herz am besten abbilden (Abbildung 5).^{212,215,217}

Abbildung 5 Brustwandableitungen nach Wilson



Übernommen aus: Gertsch M, Fässler B. Das EKG: Auf einen Blick und im Detail. 2008.²¹⁰

1.3.3 Elektrokardiographische Veränderungen bei pulmonaler Hypertonie

Typische elektrokardiographische Veränderungen bei der PH sind

- ein P pulmonale bzw. P dextroatriale,
- ein (überdrehter) Rechtstyp oder ein SIQIII-Typ bzw. SISIISIII-Typ,
- eine rechtsventrikuläre Hypertrophie (RVH) z.B. nach Sokolow-Lyon-Index (SLI; $R_{V1, V2} + S_{V5, V6} > 1,05 \text{ mV}$),
- hohe R-Zacken in V1 und V2,

- tiefe S-Zacken in V5 und V6,
- ein Rechtsschenkelblock,
- eine qR-Konfiguration in V1,
- sowie ST-Senkungen und negative T-Wellen, vor allem in den Ableitungen V1-V3 und II, III, aVF.^{218,219}

Zudem sind eine QTc-Zeit-Verlängerung, Sinustachykardien und vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung supraventrikuläre Arrhythmien wie bspw. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern möglich.²¹⁸⁻²²³ Weiterhin gibt es weitere, zum Teil komplexere EKG-Kriterien der Rechtsherzbelastung (Abbildung 6).^{218,224-228}

Abbildung 6 Ein Auszug elektrokardiographischer Kriterien der Rechtsherzbelastung

ECG criteria	Cut-off	Source
R aVR	> 0.4 mV	[24]
R V1	> 0.6 mV	[35]
R V5, V6	< 0.3 mV	[35]
S V1	< 0.2 mV	[35]
S V5	> 1.0 mV	[35]
S V6	> 0.3 mV	[35]
R/S V1	> 1.0	[35]
R/S V5	< 0.75	[35]
R/S V6	< 0.4	[35]
R/S V5: R/S V1	< 0.04	[24]
(R I + S III) - (S I + R III)	< 1.5 mV	[36]
Max R V1, V2 + max S I, aVL - S V1	> 0.6 mV	[37]
R V1 + S V5, V6	> 1.05 mV	[24]
R peak V1 (QRS < 120 ms)	> 35 ms	[35]
RSR'V1 (QRS > 120 ms)	Present	[20]
S > R in I, II, III	Present	[20]
S I and Q III	Present	[20]

Übernommen aus: Ley et al. Electrocardiogram in patients with pulmonary hypertension.²¹⁸
(ursprünglich zitiert nach:²²⁴⁻²²⁸)

1.3.4 Einsatz des Elektrokardiogramms bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Aufgrund zahlreicher Vorteile wie der ubiquitären Verfügbarkeit, einer günstigen und leichten Durchführung und dem Status als nicht-invasives, gut tolerables Verfahren, sollte die Elektrokardiographie bei der PH früh im Diagnoseprozess hinzugezogen werden (Abbildung 1).^{1,6} Das EKG kann unterstützende Hinweise zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer PH liefern, da es typische Muster der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Hypertrophie, Dilatation bzw. Belastung darstellen kann.^{32,85,218,219,229-231} Zudem kann die Elektrokardiographie die kardiopulmonale

Hämodynamik (z.B. mPAP oder PVR) schätzen.²³²⁻²³⁷ Das EKG könnte aber auch bei der Nachbeobachtung und Therapiekontrolle nützlich sein, da es in der Lage ist, eine Veränderung der kardiopulmonalen Hämodynamik anzuzeigen, Hinweise auf ein durch die Therapie induziertes, reverses kardiales Remodeling zu liefern, sowie die Effektivität verschiedener PH-Therapien abzubilden.^{155,232,238-246} Weitere Beispiele für potenzielle Einsatzmöglichkeiten des EKGs sind das Screening bzw. der frühzeitige Ausschluss der CTEPH^{32,229,230}, sowie Risikostratifizierung und Prognosebestimmung bei PH-Patienten^{222,223,235,236,238,242,247-257}.

1.4 Hypothesen, Fragestellungen und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Aufgrund der Ergebnisse vorheriger Studien^{232,237,240,241,258,259} wurde vermutet, dass elektrokardiographische Pathologien (siehe 2.2.2 Auswahl der elektrokardiographischen Parameter) und vor allem die elektrokardiographischen Hauptparameter („S > R oder S > 40 ms in I, II, III“, „S > R oder S > 40 ms in V6“, „R/S V1 > R/S in V3, V4“, „R/S in V5: R/S in V1“, „(RI + SIII) - (SI + RIII)“ und „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“) bei CTEPH-Patienten vorhanden sind bzw. pathologische Werte aufweisen und nach BPA in geringerer Prävalenz bzw. mit weniger pathologischen oder sogar physiologischen Werten detektierbar sind. Zudem wurde angenommen, dass elektrokardiographische (siehe 2.2.2 Auswahl der elektrokardiographischen Parameter) und hämodynamische Parameter (mPAP, PVR, rechtsatrialer Druck (RAP) und Herzzeitvolumen (HZV)) bei CTEPH-Patienten miteinander korrelieren. Weiterhin wurde die Hypothese aufgestellt, dass Unterschiede in der Prävalenz elektrokardiographischer Pathologien (siehe 2.2.2 Auswahl der elektrokardiographischen Parameter) und deren Veränderungen nach BPA zwischen Patienten mit unterschiedlich starker residueller CTEPH nach BPA (2.1.2 Aufteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen) zu beobachten sind. Es wurde vermutet, dass je höher der mPAP nach BPA war, desto mehr residuelle elektrokardiographische Pathologien vorhanden waren. Ziel der vorliegenden Arbeit war, diese Vermutungen zu verifizieren und damit die genaue Prävalenz elektrokardiographischer Pathologien vor bzw. nach BPA, die exakte Korrelationsstärke elektrokardiographischer und hämodynamischer Parameter, sowie den potenziellen Einfluss einer (unterschiedlich schweren) residuellen CTEPH auf elektrokardiographische Pathologien nach BPA zu dokumentieren. Das übergeordnete Ziel war, aus diesen Erkenntnissen und der Diskussion derer im Kontext der aktuellen Studienlage (neue potenzielle) klinische Einsatzgebiete des EKGs bei CTEPH-Patienten abzuleiten bzw. zu verifizieren.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als unizentrische, retrospektive, klinische Längsschnittstudie in den Abteilungen für allgemeine Pneumologie und Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim durchgeführt.

2.1.1 Patientenkollektiv

Patienten, welche zwischen dem 11.03.2014 und 19.10.2020 mittels BPA behandelt wurden, wurden retrospektiv bezüglich der Einschlusskriterien überprüft.

Einschlusskriterien:

- Gesicherte CTEPH-Diagnose gemäß der zum Studienbeginn aktuellen ESC/ERS-Leitlinie ($mPAP \geq 25$ mmHg) bzw. gesicherte Diagnose einer CTEPD without PH mit starker klinischer Symptomatik und hohem Leidensdruck mit einem $mPAP \geq 20$ mmHg⁷⁸
- Durchgeführte BPA-Behandlung gemäß dem Protokoll der Klinik für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik^{153,154}
- Vorliegen von prä- und postinterventionellen EKGs in ausreichender Qualität
- Vorliegen von prä- und postinterventionellen RHC-Daten
- Informierte Einwilligung zur Studienteilnahme

Insgesamt wurden 150 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Bei Nutzung des Begriffes „CTEPH-Patienten“ im Folgenden sind auch die CTEPD without PH-Patienten miteingeschlossen.

2.1.2 Aufteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen

Aufgrund der vom 6. PH-Symposium vorgeschlagenen Absenkung des $mPAP$ -Grenzwertes zur Diagnose der PH von ≥ 25 mmHg auf > 20 mmHg^{4,5}, wurde die Gesamtkohorte zusätzlich in drei Subgruppen aufgeteilt und hinsichtlich der Auswirkungen des adaptierten Grenzwertes auf die Prävalenz der residuellen CTEPH nach BPA und der damit einhergehenden elektrokardiographischen Veränderungen analysiert.

1. Subgruppe mit residueller CTEPH nach BPA gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen und der aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP \geq 25 mmHg in der Nachuntersuchung)^{1,78}
2. Subgruppe ohne residuelle CTEPH nach BPA gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen ESC/ERS-Leitlinie, aber mit residueller CTEPH nach BPA gemäß der aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP = 21-24 mmHg in der Nachuntersuchung)^{1,78}
3. Subgruppe ohne residuelle CTEPH nach BPA, sowohl gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen, als auch der aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP \leq 20 mmHg in der Nachuntersuchung)^{1,78}

2.1.3 Beteiligung der Studienkohorte an Datenbanken und Registern

Alle eingeschlossenen CTEPH-Patienten wurden in die „New International CTEPH Database“ der „International CTEPH Association“ (ClinicalTrials.gov ID: NCT02656238) eingeschlossen, und ein Teil der CTEPH-Patienten (BPAs zwischen März 2018 und März 2020) wurde zusätzlich in das „International BPA Registry“ eingeschlossen (ClinicalTrials.gov ID: NCT03245268).

2.1.4 Ethikvotum

Für die Durchführung der vorliegenden Studie zum Zwecke dieser Promotion liegt ein erweitertes positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin an der Justus-Liebig-Universität vom 17.12.2020 vor (Aktenzeichen 43/14 und 199/15).

2.2 Elektrokardiographie

2.2.1 Durchführung der Elektrokardiographie

Um den Effekt der BPA auf elektrokardiographische Parameter der Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und -dilatation zu bewerten, wurde je ein 12-Kanal-EKG bei Patientenaufnahme maximal einige Tage vor der ersten BPA-Sitzung und ein 12-Kanal-EKG bei Nachuntersuchung etwa 6 Monate nach der letzten BPA-Sitzung mit einem kommerziell erhältlichen EKG-Gerät (MAC 1200 ST, GE Medical Systems, Chicago, IL, USA) in liegender Position aufgezeichnet (Schreibgeschwindigkeit: 50 mm/s, Sensitivität: 10 mm/mV).

2.2.2 Auswahl der elektrokardiographischen Parameter

Die Auswahl der analysierten elektrokardiographischen Parameter entspricht klassischen Parametern der EKG-Befundung bzw. Parametern der Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und -dilatation, wie sie bereits partiell in der PH-Diagnostik angewendet werden bzw. in vorangegangenen Studien in ähnlicher Form genutzt wurden.^{1,32,85,218-220,229,231,232,235,237-241,243,244,247,249,251,253,258-262} Außerdem sind viele der Parameter von der „American Heart Association“, der „American College of Cardiology Foundation“ und der „Heart Rhythm Society“ in einer gemeinsamen wissenschaftlichen Stellungnahme zur Detektion einer RVH zusammengefasst.²²⁴ Folgende elektrokardiographische Parameter wurden in der vorliegenden Studie analysiert:

- **Elektrischer Lagetyp** (Rechtstyp bzw. QRS-Achse $> 90^\circ$, überdrehter Rechtstyp bzw. QRS-Achse $> 120^\circ$, SISIISIII-Typ, SIQIII-Typ, mit Rechtsherzbelastung assoziierter Lagetyp, Linkstyp bzw. QRS-Achse von -30° bis 30° , überdrehter Linkstyp bzw. QRS-Achse $< -30^\circ$, normaler Lagetyp bzw. QRS-Achse von 30° bis 90°)
- **Atriale elektrokardiographische Parameter** (doppelgipflige P-Welle, P dextroatriale, P sinistroatriale, P biatriale, supraventrikuläre Extrasystolen, Amplitude der P-Welle in II, Amplitude der P-Welle in II $> 0,25$ mV, höchste P-Wellen-Amplitude, längste P-Wellen-Dauer, kürzeste P-Wellen-Dauer, Dispersion der P-Wellen-Dauer)
- **Ventrikuläre elektrokardiographische Parameter** (RVH nach SLI, linksventrikuläre Hypertrophie nach SLI, biventrikuläre Hypertrophie nach SLI (BVH), qR-Muster in V1, RSR'-Muster in V1 (wenn QRS-Zeit > 120 ms), Rechtsschenkelblock, kompletter Rechtsschenkelblock, inkompletter Rechtsschenkelblock, Linksschenkelblock, Arborisationsblock, ventrikuläre Extrasystolen, QRS-Zeit, R-Amplitude in I, R-Amplitude in I $\leq 0,2$ mV, R-Amplitude in III, R-Amplitude in aVR, R-Amplitude in aVR $> 0,4$ mV, R-Amplitude in V1, R-Amplitude in V1 $> 0,6$ mV, R-Amplitude in V2, R-Amplitude in V6, R-Amplitude in V6 $< 0,3$ mV, S-Amplitude in I, S-Amplitude in III, S-Amplitude in aVL, S-Amplitude in V1, S-Amplitude in V1 $< 0,2$ mV, S-Amplitude in V3, S-Amplitude in V4, S-Amplitude in V5, S-Amplitude in V5 $> 1,0$ mV, S-Amplitude in V6, S-Amplitude in V6 $> 0,3$ mV, R/S-Verhältnis in V1, R/S-Verhältnis in V1 $> 1,0$, R/S-Verhältnis in V5, R/S-Verhältnis in V5 $< 0,75$, R/S-Verhältnis in V6, R/S-Verhältnis

in $V_6 < 0,4$, „R V1, 2 + S I, aVL - S V1“, „R V1 + S V5, V6“, „R V1 + S V5, V6“ > 1,05 mV, R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms) > 35 ms, „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“, „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ > 0,6 mV

- **Elektrokardiographische Parameter der Erregungsrückbildung** (Längste T-Wellen-Dauer, kürzeste T-Wellen-Dauer, Dispersion der T-Wellen-Dauer, T-Welle negativ in II, T-Welle negativ in III, T-Welle negativ in aVF, T-Welle negativ in V1, T-Welle negativ in V2, T-Welle negativ in V3)
- **Weitere elektrokardiographische Parameter** (Sinusrhythmus, Herzfrequenz, PQ- bzw. PR-Zeit, AV-Block °1, QT-Zeit, QTc-Zeit nach Bazett, Fridericia, Hodges und Framingham)

Basierend auf klinischen Erfahrungen mit CTEPH-Patienten und den Ergebnissen vorheriger Studien wurden die folgenden Parameter als elektrokardiographische Hauptparameter ausgewählt:

1. **S > R oder S > 40 ms in I, II, III** ^{231,238,263-265}
2. **S > R oder S > 40 ms in V6** ²³¹
3. **R/S V1 > R/S in V3, V4** ^{231,238,263-265}
4. **R/S in V5: R/S in V1** ^{231,237,238,241,260,263-265}
5. **(RI + SIII) - (SI + RIII)** ^{231,237,238,241,263-265}
6. **R V1, V2 + S I, aVL - S V1** ^{231,237,238,241,264-268}

In Tabelle A1 im Anhang sind Erläuterungen und Anmerkungen zu ausgewählten, zum Teil komplexeren elektrokardiographischen Parametern und deren Verwendung bzw. Berechnung dargestellt.

2.3 Pulmonale Ballonangioplastie

Die BPA wurde nach dem Protokoll der Klinik für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik durchgeführt.^{153,154} Die generelle Methodik der BPA wurde bereits beschrieben. Im Folgenden wird kurz auf Details und Besonderheiten eingegangen.

Die BPA wurde als gestufte Prozedur innerhalb von etwa 6 Monaten mit Abständen von 4-6 Wochen zwischen den einzelnen Sitzungen durchgeführt. Der Zugang zum zentralen Venensystem erfolgte jugulär oder femoral. Über eine 6F-Schleuse (Vista Brite Tip, Johnson & Johnson, Milpitas, Kalifornien, USA) wurde ein 6F-Führungskatheter (Medtronic multipurpose JR4, Medtronic, Dublin, Irland) für die Intubation der Pulmonalarterien eingebracht. Der Führungsdraht (Runthrough NS-PTCA-

Führungsdraht, Terumo Europe, Leuven, Belgien) wurde in die Zielarterien eingeführt und über die Zielläsion vorgeschoben. Nach Vorschub des Ballonkatheters über den Führungsdraht, wurden die Zielläsionen durch wiederholte Balloninflation (Emerge 2,0/20 mm und 4,0/20 mm, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) an dieser Stelle aufgedehnt. Nach Abschluss der Intervention wurde das therapeutische Ergebnis mittels selektiver Pulmonalisangiographie dokumentiert. Ein verbesserter antegrader Fluss mit guter Parenchymperfusion und schnellem venösen Abfluss wurde als erfolgreiche Intervention bewertet.

2.4 Rechtsherzkatheter und hämodynamische Parameter

Bei jedem Patienten wurde ein RHC nach standardisiertem Protokoll der Kerckhoff-Klinik durchgeführt, um eine CTEPH bzw. CTEPD without PH gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen ESC/ERS-Leitlinie zu diagnostizieren, die Indikation zur BPA zu stellen und im Verlauf das therapeutische Resultat zu dokumentieren.⁷⁸ Nach Punktion einer der beiden Venae jugulares internae mittels Seldinger-Technik, wurde ein 7F-Swan-Ganz-Katheter (Thermodilution Catheter TD1704NX, Bioptral, Singapur) in das rechte Herz bzw. die Pulmonalarterie vorgeschoben. Druckmessungen erfolgten unter anderem im rechten Vorhof (RAP) und der Pulmonalarterie (mPAP: berechnet aus systolischem und diastolischem PAP). Das HZV wurde mittels Thermodilutionsmethode gemessen. Der PAWP wurde nach Verschluss einer kleineren Lungenarterie hinter dem inflatierten Ballon an der Katheterspitze abgeleitet. Der PVR wurde nach der folgenden Formel berechnet: $PVR = (mPAP - PAWP) * 80 / HZV$. Für die vorliegende Studie wurden der RAP, der mPAP, das HZV und der PVR als etablierte Parameter der CTEPH-Diagnostik und -Nachsorge genutzt und ausgewertet.^{1,269}

2.5 Datenerhebung, -verarbeitung und -auswertung

Alle in der vorliegenden Arbeit verwendeten Parameter wurden im Rahmen der medizinisch indizierten Behandlung und Nachsorge der eingeschlossenen Patienten ohne Verursachen eines zusätzlichen Risikos oder zusätzlichen Schadens erhoben. Die bei dringendem CTEPH-Verdacht durchgeführte Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Diagnosestellung und das vor der ersten BPA-Sitzung durchgeführte EKG werden beide zusammen im Folgenden als Baseline-Untersuchung (BLU) bezeichnet. Das etwa 6 Monate nach der letzten BPA-Sitzung aufgezeichnete EKG und die zur Kontrolle des therapeutischen Resultats durchgeführte Rechtsherzkatheteruntersuchung werden beide

zusammen im Folgenden als Nachuntersuchung bzw. Follow-Up-Untersuchung (FUU) bezeichnet. Die aus diesen Untersuchungen resultierenden elektrokardiographischen und hämodynamischen Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten erhoben bzw. aus der klinikinternen BPA-Datenbank entnommen, analysiert und ausgewertet. Die EKGs wurden analog und manuell ausgewertet. Ein bezüglich der PH und Rhythmologie erfahrener Kardiologe überwachte die Auswertung. Die Speicherung der erhobenen Daten erfolgte passwortgeschützt und in pseudonymisierter Form in einer Microsoft Excel-Tabelle. Die statistische Weiterverarbeitung, Auswertung und graphische Darstellung erfolgte über Microsoft Excel, Microsoft Word, Microsoft PowerPoint (alle Version 2019, Microsoft, Redmond, Washington, USA), SPSS Statistics (Version 28, IBM, Armonk, New York, USA) und Jamovi (Version 1.6, Sydney, Australien).

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS Statistics (Version 28, IBM, Armonk, New York, USA) und Jamovi (Version 1.6, Sydney, Australien). Werte kategorialer Parameter wurden als absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Die Darstellung von Werten kontinuierlicher Parameter erfolgte primär als Median mit Interquartilsabstand, da der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung darlegte, dass in der Gesamtkohorte die überwiegende Mehrheit der Werte der analysierten Parameter nicht normalverteilt war. Nach Unterteilung in Subgruppen waren die Werte einiger Parameter teilweise normal- und teilweise nicht normalverteilt. Dabei war jedoch aufgrund der relativ kleinen Stichprobengrößen einiger Subgruppen nicht klar ersichtlich, ob eine echte Normalverteilung vorlag oder diese nur durch die verringerte Stichprobengröße vorgetäuscht wurde. Deshalb wurde auch in den Subgruppen von einer nicht normalverteilten Stichprobe ausgegangen und der Median bzw. Interquartilsabstand, im Folgenden in Klammern hinter dem Median angegeben, als Hauptlageparameter bzw. Hauptstreuungsparameter in den Subgruppen beibehalten. Um allerdings die internationale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden alle Messwerte zusätzlich als Mittelwert mit Standardabweichung, im Folgenden in Klammern hinter dem Mittelwert, angegeben. Um die statistische Signifikanz der Veränderungen der Werte der analysierten Parameter in der Gesamtkohorte vor bzw. nach BPA zu bestimmen, wurde bei kategorialen Parametern der McNemar-Chi-Quadrat-Test angewendet und bei kontinuierlichen Parametern der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Aufgrund der Vielzahl an analysierten Parametern und dem damit einhergehenden Problem des

multiplen Testens, wurde die statistische Signifikanz nur bei den sechs elektrokardiographischen Hauptparametern in der Gesamtkohorte bewertet und auf eine separate Signifikanztestung in den Subgruppen bewusst verzichtet. Nach Bonferroni-Korrektur wurden bei den Hauptparametern p -Werte $< 0,008$ als statistisch signifikant angesehen. Zur Korrelationsanalyse wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman angewendet. r -Werte von 0,3-0,5 wurden als schwache, r -Werte von 0,5-0,7 als mittelstarke, r -Werte von 0,7-0,9 als starke und r -Werte von 0,9-1,0 als sehr starke Korrelation bewertet. r -Werte $< 0,3$ wurden nicht weiter verfolgt und dokumentiert, da das Korrelationsmaß als klinisch irrelevant klassifiziert wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte

Insgesamt 150 Patienten, davon 79 Frauen (53%) und 71 Männer (47%), konnten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Bei allen Patienten wurde eine BLU und eine FUU durchgeführt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der BLU bzw. FUU betrug 63,5 bzw. 65,3 Jahre (Tabelle 2).

Tabelle 2 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte

	Baseline-Untersuchung	Follow-Up-Untersuchung
Geschlecht, m/w, n (%)	71 (47%), 79 (53%)	71 (47%), 79 (53%)
Alter, Spannweite, Jahre	67 {15-82}	67 {16-83}
Alter, Median, Jahre	63,5 [18,8]	65,3 [18,6]
Alter, Mittelwert, Jahre	61,1 (\pm 14,0)	62,4 (\pm 13,9)

Legende: m: männlich, w: weiblich, {}: Minimum-Maximum, []: Interquartilsabstand, (\pm): Standardabweichung

3.2 Hämodynamische Daten der Gesamtkohorte

In der BLU wurde bei 140 Patienten (93%) eine CTEPH gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP \geq 25 mmHg) diagnostiziert (10 Patienten mit CTEPD without PH). In der FUU wiesen 103 Patienten (69%) eine residuelle CTEPH auf ($p < 0,001$). Gemäß der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP $>$ 20 mmHg) wäre in der BLU bei 149 Patienten eine CTEPH (99%) diagnostiziert worden (1 Patient mit CTEPD without PH) und nach BPA hätten 128 Patienten (85%) eine residuelle CTEPH aufgewiesen ($p < 0,001$).^{1,78} Der mediane RAP sank nach BPA von 6 auf 5 mmHg ($p < 0,001$) und der mediane mPAP von 40 auf 29 mmHg ($p < 0,001$). Das mediane HZV stieg von 4,7 auf 5 L/min ($p < 0,004$) und der mediane PVR sank von 536 auf 304 dyn*sek*cm⁻⁵ ($p < 0,001$). Weitere hämodynamische Daten der Gesamtkohorte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Hämodynamische Daten der Gesamtkohorte

	Baseline-Untersuchung	Follow-Up-Untersuchung	<i>p</i>
RAP, mmHg, Median	6 [4]	5 [3]	< 0,001
RAP, mmHg, Mittelwert	7,2 (\pm 3,9)	5,4 (\pm 2,7)	< 0,001
mPAP, mmHg, Median	40 [14]	29 [12]	< 0,001
mPAP, mmHg, Mittelwert	40,4 (\pm 10,4)	30,9 (\pm 10,6)	< 0,001
HZV, L/min, Median	4,7 [1,6]	5 [1,4]	0,004
HZV, L/min, Mittelwert	4,8 (\pm 1,3)	5,2 (\pm 1,2)	0,004
PVR, dyn*sek*cm ⁵ , Median	536 [312]	304 [206]	< 0,001
PVR, dyn*sek*cm ⁵ , Mittelwert	548 (\pm 226)	349 (\pm 174)	< 0,001

Legende: HZV: Herzzeitvolumen, mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck, PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand, RAP: rechtsatrialer Druck, []: Interquartilsabstand, (\pm): Standardabweichung

3.3 Elektrokardiographische Daten der Gesamtkohorte

Aufgrund der großen Anzahl an analysierten elektrokardiographischen Parametern ist die folgende Darstellung auf die elektrokardiographischen Hauptparameter fokussiert. Zudem werden exemplarisch weitere, besonders relevante Parameter erläutert. Für eine vollständige Übersicht wird auf die jeweils ausgewiesenen Tabellen 1-16 (teilweise auch im Anhang: A1-A12) verwiesen.

3.3.1 Elektrokardiographische Hauptparameter in der Gesamtkohorte

Eine S-Amplitude größer als die R-Amplitude oder von längerer Dauer als 40 ms in den Ableitungen I und/oder II und/oder III („S > R oder S > 40 ms in I, II, III“) konnte in der BLU bei 104 Patienten (69%) und in der FUU bei 81 Patienten (54%) festgestellt werden ($p < 0,001$). Eine S-Amplitude größer als die R-Amplitude oder von längerer Dauer als 40 ms in der Ableitung V6 („S > R oder S > 40 ms in V6“) wurde in der BLU bei 35 Patienten (23%) und in der FUU bei 29 Patienten (19%) entdeckt ($p = 0,157$). Ein R/S-Verhältnis, welches in der Ableitung V1 größer war, als in den Ableitungen V3 und V4 („R/S V1 > R/S in V3, V4“) konnte in der BLU bei 36 Patienten (24%) und in der FUU bei 15 Patienten (10%) beobachtet werden ($p < 0,001$). Der Median des Betrags des R/S-Verhältnis in V5 geteilt durch den Betrag des R/S-Verhältnis in V1 („R/S in V5 : R/S in V1“) betrug in der BLU bzw. FUU 1,9 und 4,9 ($p < 0,001$). Weder in der BLU, noch in der FUU unterschritt ein Patient einen für diesen Parameter festgelegten Grenzwert ($< 0,04$)^{224,225}. Der mediane Wert des Parameters (Amplitude der R-Zacke in Ableitung I + Amplitude der S-Zacke in Ableitung III) - (Amplitude der R-Zacke in Ableitung III + Amplitude der S-Zacke in Ableitung I) [“(RI + SIII) - (SI + RIII)”] betrug in der BLU -0,65 mV und in der FUU -0,35 mV ($p < 0,001$). Der für diesen Parameter festgelegte Grenzwert ($< 1,5$ mV)^{224,227} wurde in der BLU von 148 Patienten (99%) und in der FUU von 147 Patienten (98%) unterschritten ($p = 0,655$). Der mediane Wert des Parameters „die größere Amplitude der R-Zacke in Ableitung V1 oder V2 + die größere Amplitude der S-Zacke in Ableitung I oder aVL - der Amplitude der S-Zacke in Ableitung V1“ („R V1, V2 + S I, aVL - S V1“) lag in der BLU bzw. FUU bei 0,6 und 0,3 mV ($p < 0,001$). 71 Patienten (47%) überschritten in der BLU einen definierten Grenzwert ($> 0,6$ mV) dieses Parameters, während dies in der FUU bei 44 Patienten (29%) der Fall war ($p < 0,001$). Tabelle 4 kann entnommen werden, welche der Veränderungen nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur als statistisch signifikant eingestuft wurden.

Tabelle 4 Elektrokardiographische Hauptparameter in der Gesamtkohorte

	BLU	FUU	<i>p</i>
S > R oder S > 40 ms in I, II, III, n (%)	104 (69%)	81 (54%)	< 0,001*
S > R oder S > 40 ms in V6, n (%)	35 (23%)	29 (19%)	0,157
R/S V1 > R/S in V3, V4, n (%)	36 (24%)	15 (10%)	< 0,001*
R/S in V5 : R/S in V1, Median	1,9 [4,8]	4,9 [11,4]	< 0,001*
R/S in V5 : R/S in V1, Mittelwert	9,2 (± 24,9)	16,7 (± 40,7)	< 0,001*
R/S in V5 : R/S in V1 < 0,04, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	/
(RI + SIII) - (SI + RIII), mV, Median	-0,65 [0,94]	-0,35 [0,89]	< 0,001*
(RI + SIII) - (SI + RIII), mV, Mittelwert	-0,61 (± 0,73)	-0,31 (± 0,74)	< 0,001*
(RI + SIII) - (SI + RIII) < 1,5 mV, n (%)	148 (99%)	147 (98%)	0,655
R V1, V2 + S I, aVL - S V1, mV, Median	0,6 [0,7]	0,3 [0,65]	< 0,001*
R V1, V2 + S I, aVL - S V1, mV, Mittelwert	0,71 (± 0,66)	0,39 (± 0,57)	< 0,001*
R V1, V2 + S I, aVL - S V1 > 0,6 mV, n (%)	71 (47%)	44 (29%)	< 0,001*

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung, FUU: Follow-Up-Untersuchung, *: *p*-Werte < 0,008 sind nach Bonferroni-Korrektur als statistisch signifikant zu betrachten, []: Interquartilsabstand, (±): Standardabweichung

3.3.2 Elektrische Herzachse in der Gesamtkohorte

Lagetypen assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung waren in der BLU häufiger zu bestimmen (84 Patienten, 56%), als in der FUU (48 Patienten, 32%, $p < 0,001$). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass ein normaler Lagetyp in der BLU bei 53 Patienten (35%) und in der FUU bei 80 Patienten (53%) zu finden war ($p < 0,001$). Weitere Informationen und Patientenbeispiele zur elektrischen Herzachse sind in Tabelle 5 und den Abbildungen 7-10 dargestellt.

Tabelle 5 Elektrische Herzachse in der Gesamtkohorte

	BLU	FUU	<i>p</i>
QRS-Achse > 90°, n (%)	63 (42%)	34 (23%)	< 0,001
QRS-Achse > 120°, n (%)	23 (15%)	10 (7%)	0,002
SISIISIII-Typ, n (%)	11 (7%)	12 (8%)	0,705
SIQIII-Typ, n (%)	10 (7%)	2 (1%)	0,005
Mit Rechtsherzbelastung assoziierter Lagetyp, n (%)	84 (56%)	48 (32%)	< 0,001
Linksachsenabweichung, n (%)	12 (8%)	22 (15%)	0,004
Normaler Lagetyp, n (%)	53 (35%)	80 (53%)	< 0,001

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung, FUU: Follow-Up-Untersuchung

Abbildung 7 Patientenbeispiel: Rechtstyp

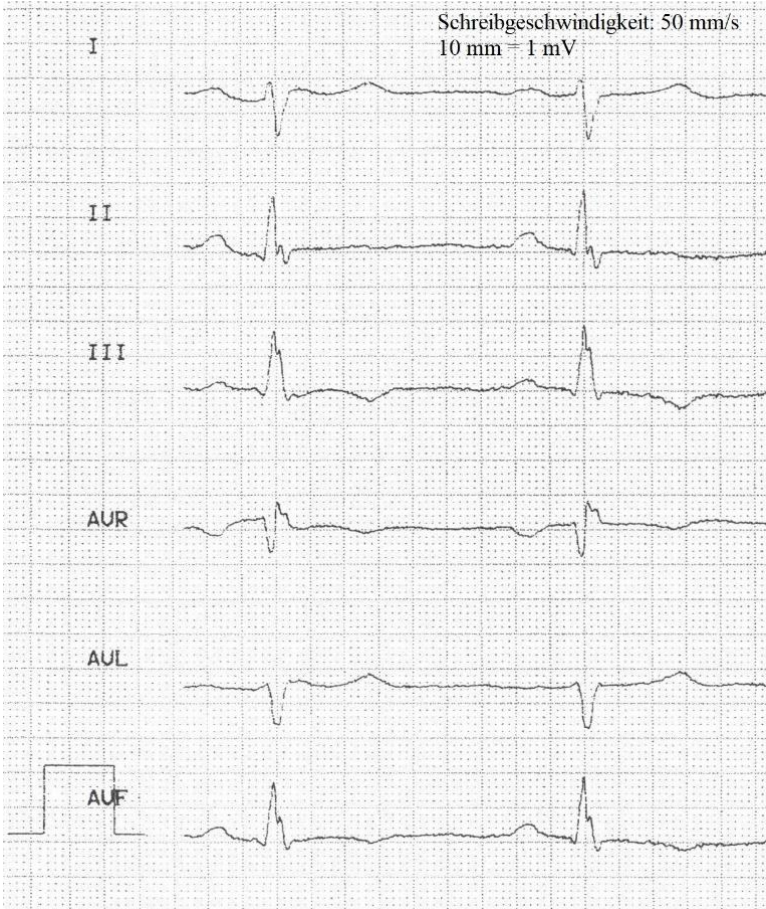


Abbildung 8 Patientenbeispiel: überdrehter Rechtstyp

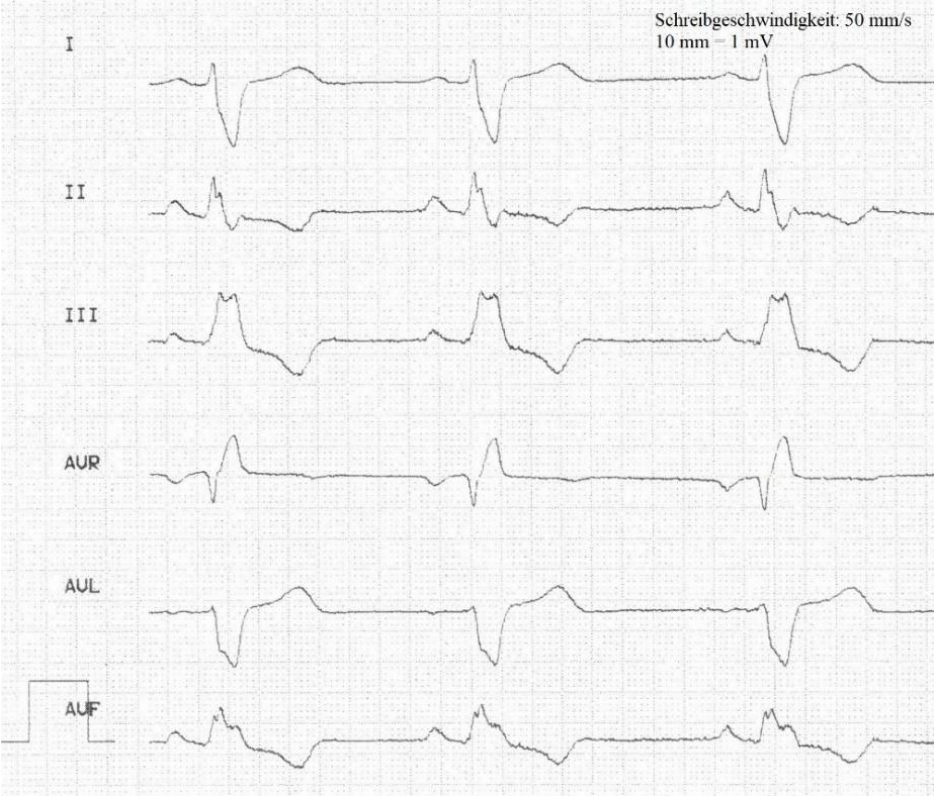


Abbildung 9 Patientenbeispiel: SIQIII-Typ

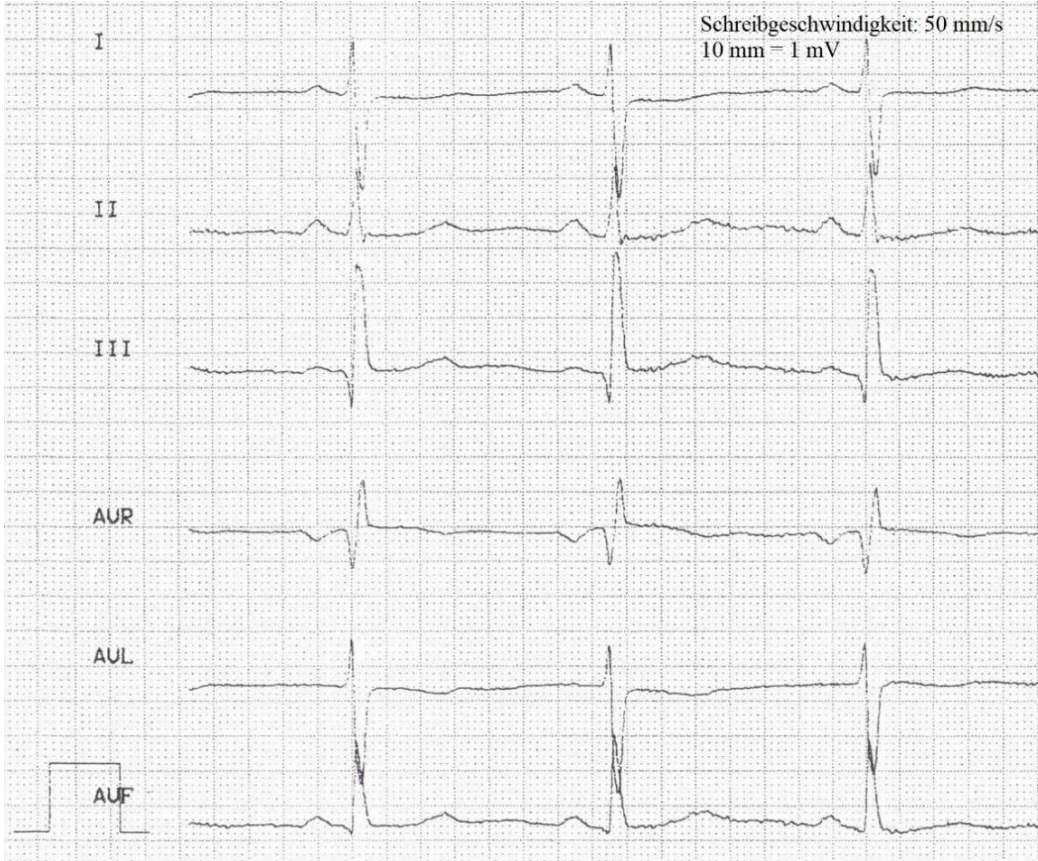
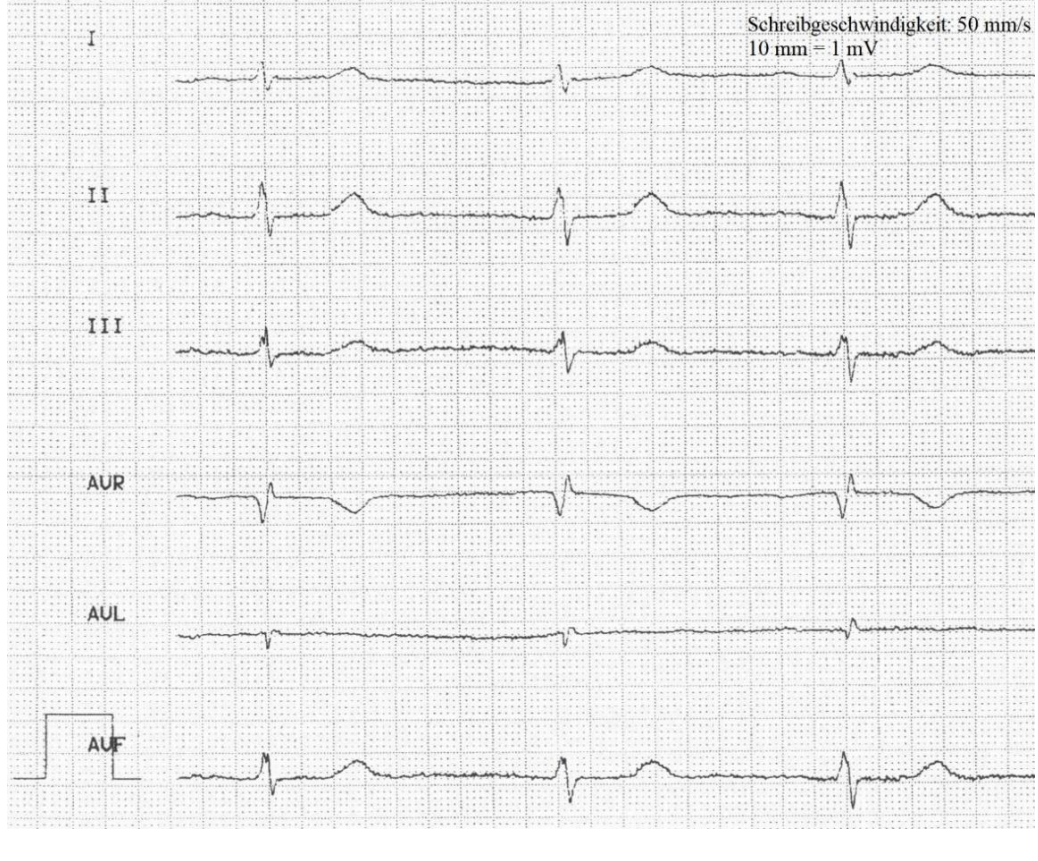


Abbildung 10 Patientenbeispiel: SISIISIII-Typ



3.3.3 Atriale elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte

Elektrokardiographische Anzeichen einer rechtsatrialen Belastung waren nach BPA seltener vorhanden. Beispielsweise war ein P dextroatriale in der BLU und FUU bei 60 Patienten (40%) bzw. 24 Patienten (16%) zu beobachten ($p < 0,001$). Ein P biatriale konnte in der BLU bei 10 Patienten (7%) und in der FUU bei 3 Patienten (2%) entdeckt werden ($p = 0,008$). Ein definierter Grenzwert ($> 0,25 \text{ mV}$)²²⁴ für die P-Wellen-Amplitude in Ableitung II wurde in der BLU von 48 Patienten (32%) und in der FUU von 17 Patienten (11%) überschritten ($p < 0,001$). Die mediane Amplitude der P-Welle in Ableitung II und die höchste P-Wellen-Amplitude betrug sowohl in der BLU, als auch in der FUU 0,2 mV. Detailliertere Informationen und Patientenbeispiele zu den atrialen Parametern sind in der Tabelle 6 und der Abbildung 11 dargestellt.

Abbildung 11 Patientenbeispiel: P dextroatriale

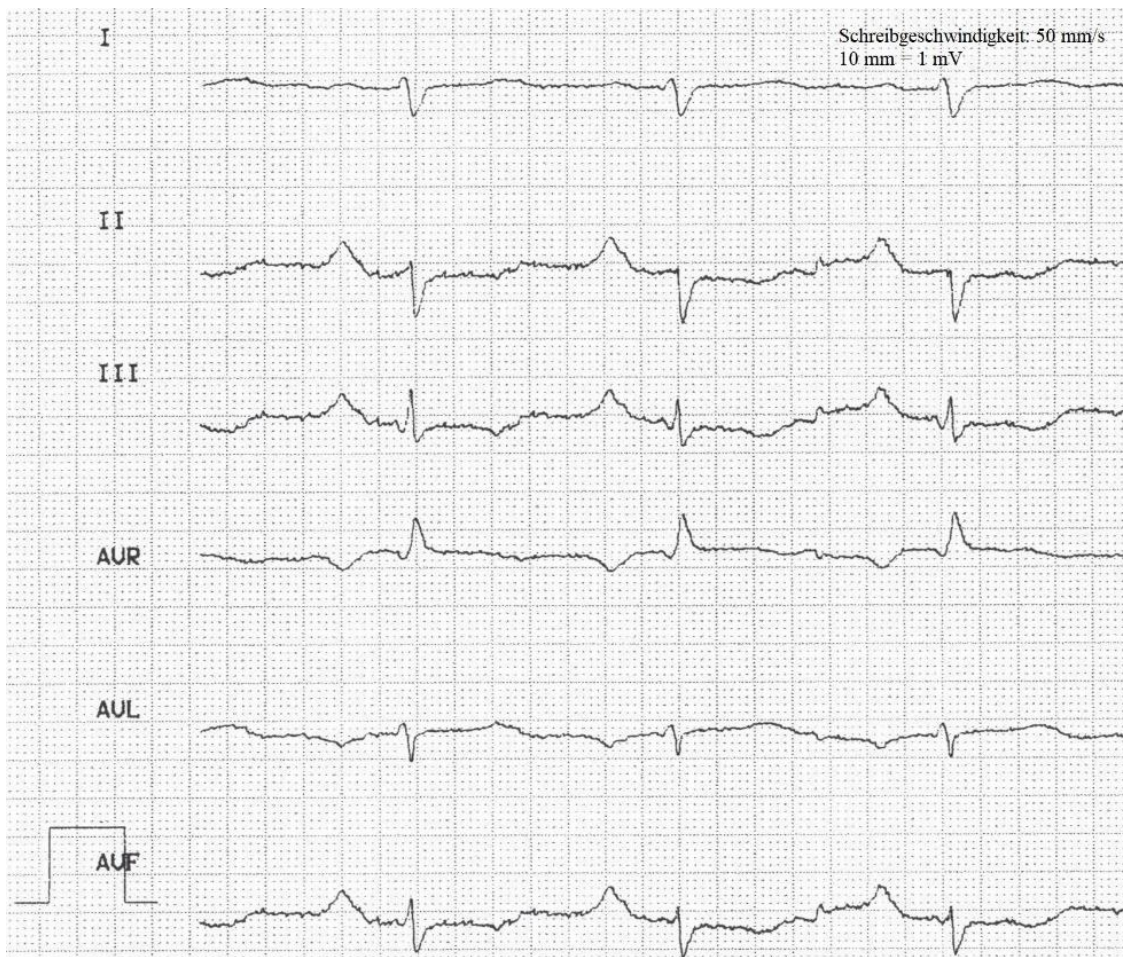


Tabelle 6 Atriale elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte

	BLU	FUU	<i>p</i>
Doppelgipflige P-Welle, n (%)	20 (13%)	16 (11%)	0,405
P dextroatriale, n (%)	60 (40%)	24 (16%)	< 0,001
P sinistroatriale, n (%)	2 (1%)	2 (1%)	1,000
P biatriale, n (%)	10 (7%)	3 (2%)	0,008
Supraventrikuläre Extrasystolen, n (%)	7 (5%)	11 (7%)	0,285
Amplitude P-Welle in II, mV, Median	0,2 [0,1]	0,2 [0,05]	< 0,001
Amplitude P-Welle in II, mV, Mittelwert	0,23 (± 0,08)	0,18 (± 0,07)	< 0,001
Amplitude P-Welle in II > 0,25 mV, n (%)	48 (32%)	17 (11%)	< 0,001
Höchste P-Welle, mV, Median	0,2 [0,1]	0,2 [0,05]	< 0,001
Höchste P-Welle, mV, Mittelwert	0,23 (± 0,08)	0,18 (± 0,07)	< 0,001
Längste P-Welle, ms, Median	120 [5]	120 [10]	0,079
Längste P-Welle, ms, Mittelwert	122 (± 14)	119 (± 14)	0,079
Kürzeste P-Welle, ms, Median	80 [10]	80 [15]	0,755
Kürzeste P-Welle, ms, Mittelwert	78 (± 14)	78 (± 14)	0,755
P-Wellen-Dispersion, ms, Median	40 [13]	40 [15]	0,334
P-Wellen-Dispersion, ms, Mittelwert	43 (± 14)	41 (± 15)	0,334

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung, FUU: Follow-Up-Untersuchung, []: Interquartilsabstand, (±): Standardabweichung

3.3.4 Ventrikuläre elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte

Insgesamt konnten Anzeichen einer Rechtsherzbelastung, -hypertrophie bzw. -dilatation in Form auffälliger ventrikulärer, elektrokardiographischer Parameter nach BPA in geringerer Prävalenz beobachtet werden. Beispielsweise konnte in der BLU bei 67 Patienten (45%) eine RVH nach SLI detektiert werden, in der FUU bei 40 Patienten (27%, $p < 0,001$). Der mediane Wert des Parameters R-Amplitude in Ableitung V1 + die größere S-Amplitude in V5 oder V6 („R V1 + S V5, V6“) lag bei 0,85 mV in der BLU und reduzierte sich auf einen medianen Wert von 0,65 mV in der FUU ($p < 0,001$). Ein definierter Grenzwert ($> 1,05$ mV)^{224,225} für diesen Parameter wurde dementsprechend in der BLU häufiger (48 Patienten, 32%) als in der FUU (27 Patienten, 18%) überschritten ($p < 0,001$). Ein Rechtsschenkelblock war bei 50 Patienten (33%) bzw. 42 Patienten (28%) in der BLU und FUU bestimmbar ($p = 0,074$). Die Zeit bis zum höchsten Punkt der R-Amplitude in Ableitung V1 bei einer QRS-Zeit von unter 120 ms („R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms)“) betrug in der BLU im Median 50 ms, in der FUU im Median 43 ms ($p < 0,001$). Ein definierter Grenzwert (> 35 ms)^{224,226} für diesen Parameter wurde in der BLU und FUU von 86 Patienten (57%) bzw. 67 Patienten (45%) überschritten ($p = 0,002$). Ein definierter Grenzwert ($> 1,0$)^{224,226} für die Höhe des R/S-Verhältnis in Ableitung V1 wurde in der BLU von 55 Patienten (37%) und in der FUU von 25 Patienten

(17%) überschritten ($p < 0,001$). Weitere Daten können der Tabelle 7 und ein Patientenbeispiel eines qR-Musters in V1 der Abbildung 12 entnommen werden.

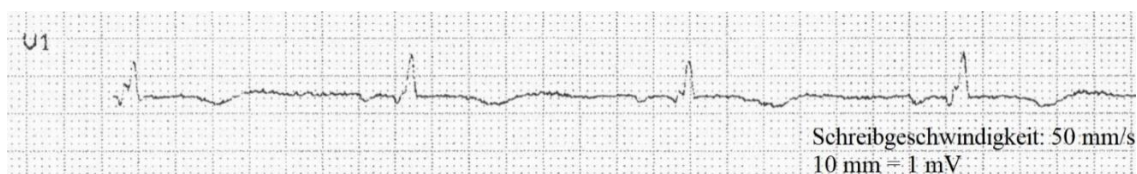
Tabelle 7 Ventrikuläre elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte

	BLU	FUU	<i>p</i>
RVH nach SLI, n (%)	67 (45%)	40 (27%)	< 0,001
LVH nach SLI, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	/
BVH nach SLI, n (%)	0 (0%)	1 (1%)	/
qR-Muster in V1, n (%)	24 (16%)	19 (13%)	0,297
RSR' in V1 (QRS > 120 ms), n (%)	19 (13%)	15 (10%)	0,317
Rechtsschenkelblock, n (%)	50 (33%)	42 (28%)	0,074
Kompletter Rechtsschenkelblock, n (%)	22 (15%)	19 (13%)	0,405
Inkompletter Rechtsschenkelblock, n (%)	28 (19%)	23 (15%)	0,275
Linksschenkelblock, n (%)	4 (3%)	5 (3%)	0,317
Arborisationsblock, n (%)	1 (1%)	1 (1%)	/
Ventrikuläre Extrasystolen, n (%)	8 (5%)	4 (3%)	0,206
QRS-Zeit, ms, Median	95 [20]	95 [25]	0,224
QRS-Zeit, ms, Mittelwert	99 (\pm 17)	98 (\pm 18)	0,224
R-Amplitude in I, mV, Median	0,3 [0,29]	0,4 [0,25]	< 0,001
R-Amplitude in I, mV, Mittelwert	0,36 (\pm 0,21)	0,41 (\pm 0,22)	< 0,001
R-Amplitude in I \leq 0,2 mV	48 (32%)	34 (23%)	0,020
R-Amplitude in III, mV, Median	0,8 [0,64]	0,6 [0,5]	< 0,001
R-Amplitude in III, mV, Mittelwert	0,79 (\pm 0,41)	0,65 (\pm 0,4)	< 0,001
R-Amplitude in aVR, mV, Median	0,5 [0,3]	0,58 [0,35]	0,038
R-Amplitude in aVR, mV, Mittelwert	0,53 (\pm 0,22)	0,57 (\pm 0,25)	0,038
R-Amplitude in aVR > 0,4 mV	97 (65%)	99 (66%)	0,746
R-Amplitude in V1, mV, Median	0,3 [0,35]	0,2 [0,25]	< 0,001
R-Amplitude in V1, mV, Mittelwert	0,38 (\pm 0,34)	0,28 (\pm 0,26)	< 0,001
R-Amplitude in V1 > 0,6 mV	22 (15%)	13 (9%)	0,029
R-Amplitude in V2, mV, Median	0,3 [0,3]	0,25 [0,25]	0,003
R-Amplitude in V2, mV, Mittelwert	0,43 (\pm 0,37)	0,34 (\pm 0,27)	0,003
R-Amplitude in V6, mV, Median	0,8 [0,5]	0,8 [0,5]	0,041
R-Amplitude in V6, mV, Mittelwert	0,82 (\pm 0,33)	0,87 (\pm 0,4)	0,041
R-Amplitude in V6 < 0,3 mV	3 (2%)	5 (3%)	0,414
S-Amplitude in I, mV, Median	0,31 [0,35]	0,25 [0,25]	< 0,001
S-Amplitude in I, mV, Mittelwert	0,39 (\pm 0,28)	0,28 (\pm 0,23)	< 0,001
S-Amplitude in III, mV, Median	0,15 [0,3]	0,1 [0,3]	0,946
S-Amplitude in III, mV, Mittelwert	0,2 (\pm 0,25)	0,21 (\pm 0,27)	0,946
S-Amplitude in aVL, mV, Median	0,45 [0,5]	0,3 [0,45]	< 0,001
S-Amplitude in aVL, mV, Mittelwert	0,47 (\pm 0,33)	0,33 (\pm 0,29)	< 0,001
S-Amplitude in V1, mV, Median	0,3 [0,35]	0,4 [0,4]	< 0,001
S-Amplitude in V1, mV, Mittelwert	0,32 (\pm 0,25)	0,4 (\pm 0,28)	< 0,001
S-Amplitude in V1 < 0,2 mV	44 (29%)	34 (23%)	0,077
S-Amplitude in V3, mV, Median	0,7 [0,64]	0,6 [0,54]	0,045

S-Amplitude in V3, mV, Mittelwert	0,77 (\pm 0,47)	0,69 (\pm 0,48)	0,045
S-Amplitude in V4, mV, Median	0,65 [0,65]	0,5 [0,5]	< 0,001
S-Amplitude in V4, mV, Mittelwert	0,68 (\pm 0,45)	0,57 (\pm 0,4)	< 0,001
S-Amplitude in V5, mV, Median	0,5 [0,45]	0,4 [0,4]	< 0,001
S-Amplitude in V5, mV, Mittelwert	0,55 (\pm 0,36)	0,42 (\pm 0,31)	< 0,001
S-Amplitude in V5 > 1,0 mV	13 (9%)	5 (3%)	0,021
S-Amplitude in V6, mV, Median	0,3 [0,4]	0,2 [0,29]	< 0,001
S-Amplitude in V6, mV, Mittelwert	0,33 (\pm 0,27)	0,25 (\pm 0,22)	< 0,001
S-Amplitude in V6 > 0,3 mV	68 (45%)	44 (29%)	< 0,001
R/S in V1, Median	1 [2]	0,4 [0,8]	< 0,001
R/S in V1, Mittelwert	1,7 (\pm 2,1)	1 (\pm 1,3)	< 0,001
R/S in V1 > 1,0	55 (37%)	25 (17%)	< 0,001
R/S in V5, Median	1,7 [2]	2,4 [2,7]	< 0,001
R/S in V5, Mittelwert	2,8 (\pm 4)	4,3 (\pm 7,4)	< 0,001
R/S in V5 < 0,75	18 (12%)	13 (9%)	0,251
R/S in V6, Median	2,4 [2,6]	3,3 [4,4]	< 0,001
R/S in V6, Mittelwert	3,7 (\pm 4)	5,4 (\pm 5,7)	< 0,001
R/S in V6 < 0,4	3 (2%)	2 (1%)	0,655
R V1, 2 + S I, aVL - S V1, mV, Median	0,6 [0,7]	0,3 [0,65]	< 0,001
R V1, 2 + S I, aVL - S V1, mV, Mittelwert	0,71 (\pm 0,66)	0,39 (\pm 0,57)	< 0,001
R V1 + S V5, V6, mV, Median	0,85 [0,73]	0,65 [0,56]	< 0,001
R V1 + S V5, V6, mV, Mittelwert	0,96 (\pm 0,55)	0,73 (\pm 0,44)	< 0,001
R V1 + S V5, V6 > 1,05 mV	48 (32%)	27 (18%)	< 0,001
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), ms, Median	50 [30]	43 [40]	< 0,001
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), ms, Mittelwert	47 (\pm 20)	41 (\pm 23)	< 0,001
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms) > 35 ms	86 (57%)	67 (45%)	0,002
R V1, V2 + S I, V6 - S V1, mV, Median	0,6 [0,89]	0,28 [0,7]	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1, mV, Mittelwert	0,69 (\pm 0,69)	0,36 (\pm 0,6)	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1 > 0,6 mV	69 (46%)	40 (27%)	< 0,001

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung, BVH: biventrikuläre Hypertrophie, FUU: Follow-Up-Untersuchung, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, RVH: rechtsventrikuläre Hypertrophie, SLI: Sokolow-Lyon-Index für ventrikuläre Hypertrophie, []: Interquartilsabstand, (\pm): Standardabweichung, /: *p*-Wert nicht zu bestimmen

Abbildung 12 Patientenbeispiel: qR-Konfiguration in Ableitung V1



3.3.5 Elektrokardiographische Parameter der Erregungsrückbildung in der Gesamtkohorte

Nach BPA waren Störungen der Erregungsrückbildung aufgrund der durch die CTEPH vorliegenden, primär rechtskardialen Belastung seltener detektierbar. So wurden negative T-Wellen in den Extremitäten- (II, III und aVF) und Brustwandableitungen (V1, V2 und

V3) nach BPA in reduzierter Häufigkeit beobachtet. Die Patienten wiesen durchschnittlich 3,2 negative T-Wellen in der BLU und 2,4 negative T-Wellen in der FUU bezogen auf die Ableitungen II, III, aVF und V1-V3 auf. In den Ableitungen II, III, aVF waren es durchschnittlich 1,2 bzw. 0,6 negative T-Wellen pro Patient und in den Ableitungen V1-V3 2,0 bzw. 1,8. Weitere Informationen zu und ein Beispiel für Erregungsrückbildungsstörungen sind in Tabelle 8 und Abbildung 13 dargestellt.

Abbildung 13 Patientenbeispiel: T-Wellen-Negativierungen in V1-V5

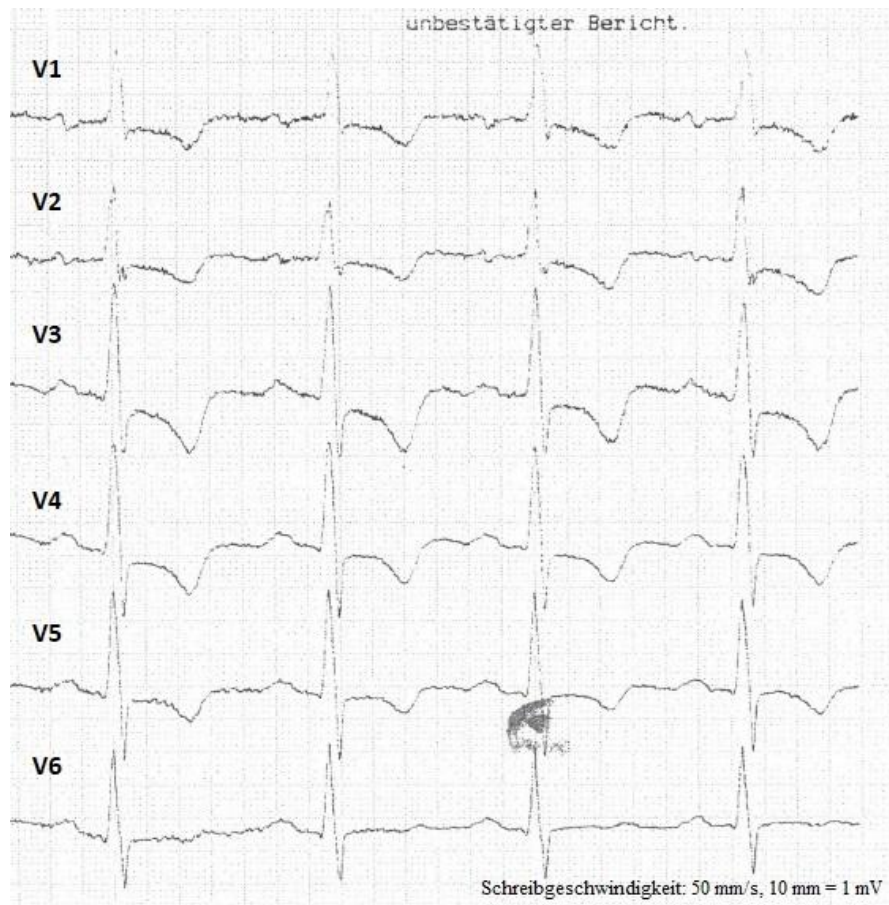


Tabelle 8 Elektrokardiographische Parameter der Erregungsrückbildung in der Gesamtkohorte

	BLU	FUU	p
Längste T-Welle, ms, Median	300 [80]	300 [58]	0,044
Längste T-Welle, ms, Mittelwert	311 (\pm 55)	300 (\pm 43)	0,044
Kürzeste T-Welle, ms, Median	150 [30]	140 [20]	0,572
Kürzeste T-Welle, ms, Mittelwert	153 (\pm 29)	151 (\pm 26)	0,572
T-Wellen-Dispersion, ms, Median	140 [80]	140 [58]	0,087
T-Wellen-Dispersion, ms, Mittelwert	158 (\pm 57)	149 (\pm 43)	0,087
T-Welle negativ in II, n (%)	46 (31%)	19 (13%)	< 0,001
T-Welle negativ in III, n (%)	73 (49%)	49 (33%)	< 0,001
T-Welle negativ in aVF, n (%)	61 (41%)	26 (17%)	< 0,001

T-Welle negativ in V1, n (%)	130 (87%)	133 (89%)	0,414
T-Welle negativ in V2, n (%)	76 (51%)	68 (45%)	0,144
T-Welle negativ in V3, n (%)	90 (60%)	66 (44%)	< 0,001
Ø T-Wellen-Negativierungen pro Patient, n	3,2	2,4	/
Ø T-Wellen-Negativierungen pro Patient, II, III und aVF, n	1,2	0,6	/
Ø T-Wellen-Negativierungen pro Patient, V1-V3, n	2,0	1,8	/

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung, FUU: Follow-Up-Untersuchung, []: Interquartilsabstand, (±): Standardabweichung, /: p-Wert nicht berechenbar

3.3.6 Weitere elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte

Sowohl vor, als auch nach BPA konnten weitere, unspezifischere elektrokardiographische Veränderungen beobachtet werden. Beispielsweise betrug die mediane Herzfrequenz in der BLU 84 Schläge pro Minute und in der FUU 78 Schläge pro Minute ($p < 0,001$). Zu beobachten war außerdem, dass die mediane QT-Zeit bzw. medianen QTc-Zeiten nach BPA kürzer waren ($p < 0,001$). Bezüglich der medianen PQ- bzw. PR-Zeit waren keine relevanten Veränderungen zu beobachten. Fast alle Patienten befanden sich sowohl in der BLU (148 Patienten, 99%), als auch in der FUU (143 Patienten, 95%) im Sinusrhythmus ($p = 0,025$) und wiesen sowohl vor (123 Patienten, 82%), als auch nach der BPA (131 Patienten, 87%) eine unauffällige Herzfrequenz auf ($p = 0,194$). Details zu den weiteren elektrokardiographischen Parametern in der Gesamtkohorte sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Weitere elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte

	BLU	FUU	p
Sinusrhythmus, n (%)	148 (99%)	143 (95%)	0,025
Herzfrequenz, Schläge pro Minute, Median	84 [22]	78 [19]	< 0,001
Herzfrequenz, Schläge pro Minute, Mittelwert	85 (± 15)	79 (± 13)	< 0,001
Normokardie, n (%)	123 (82%)	131 (87%)	0,194
Tachykardie, n (%)	24 (16%)	10 (7%)	0,006
Bradykardie, n (%)	3 (2%)	9 (6%)	0,083
PQ-Zeit, ms, Median	150 [29]	150 [25]	0,454
PQ-Zeit, ms, Mittelwert	151 (± 25)	151 (± 25)	0,454
PR-Zeit, ms, Median	160 [20]	145 [41]	/
PR-Zeit, ms, Mittelwert	152 (± 22)	151 (± 27)	/
AV-Block °1, n (%)	6 (4%)	4 (3%)	0,564
QT-Zeit, ms, Median	390 [70]	380 [40]	< 0,001
QT-Zeit, ms, Mittelwert	402 (± 62)	385 (± 43)	< 0,001
QTc-Zeit nach Bazett, ms, Median	454 [85]	432 [44]	< 0,001
QTc-Zeit nach Bazett, ms, Mittelwert	473 (± 61)	437 (± 46)	< 0,001
QTc-Zeit nach Fridericia, ms, Median	428 [77]	413 [43]	< 0,001
QTc-Zeit nach Fridericia, ms, Mittelwert	447 (± 59)	418 (± 42)	< 0,001

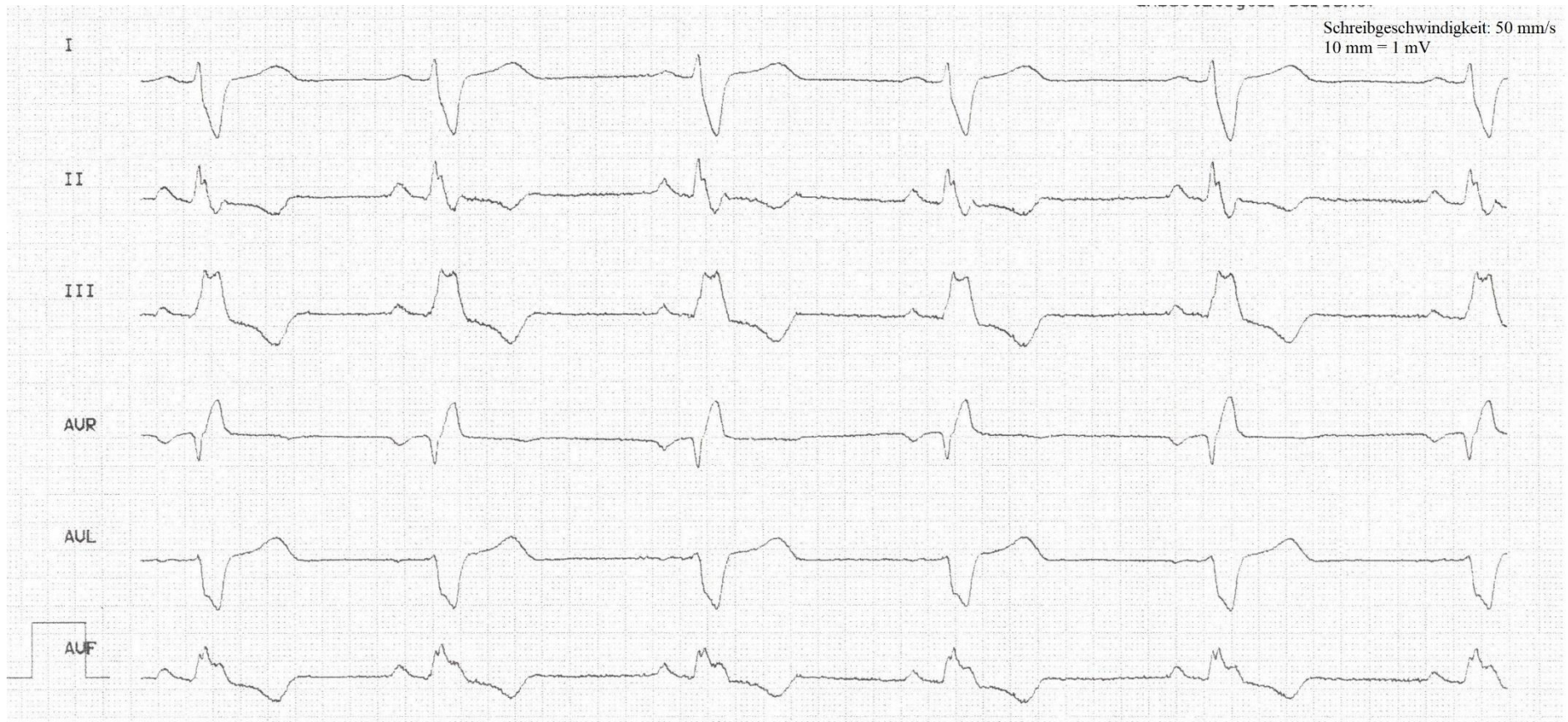
QTc-Zeit nach Hodges, ms, Median	428 [69]	414 [39]	< 0,001
QTc-Zeit nach Hodges, ms, Mittelwert	446 (\pm 53)	417 (\pm 39)	< 0,001
QTc-Zeit nach Framingham, ms, Median	390 [70]	380 [40]	< 0,001
QTc-Zeit nach Framingham, ms, Mittelwert	402 (\pm 62)	385 (\pm 43)	< 0,001

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung, FUU: Follow-Up-Untersuchung, []: Interquartilsabstand, (\pm): Standardabweichung, /: *p*-Wert nicht berechenbar

3.3.7 Charakteristische elektrokardiographische Zeichen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie – ein Patientenbeispiel

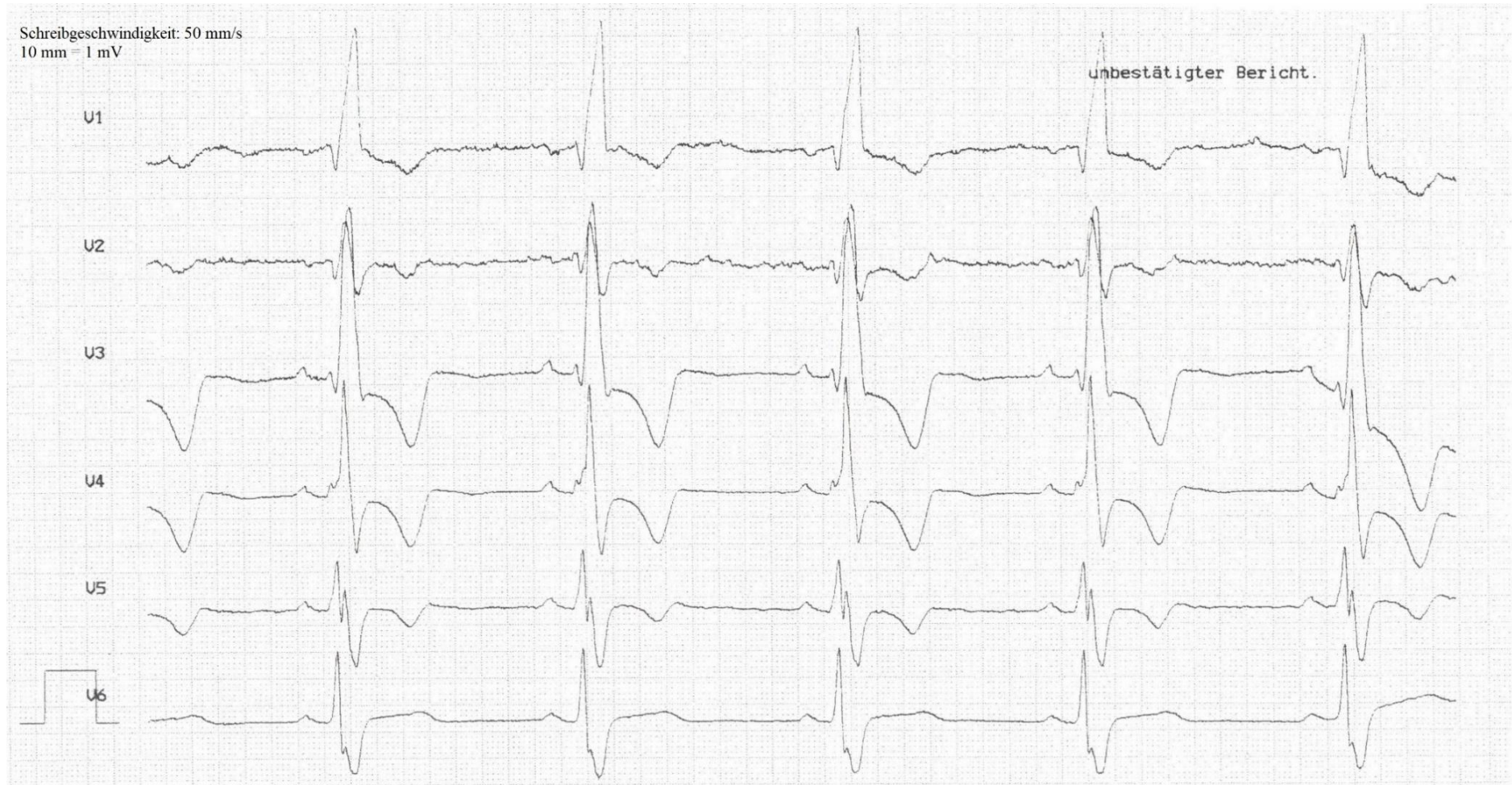
Das vorliegende EKG (Abbildungen 14 und 15) stammt von einem Patienten aus dem Studienkollektiv. Es sind typische elektrokardiographische Zeichen der rechtskardialen Belastung, -hypertrophie und -dilatation zu erkennen, wie beispielsweise ein Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung (überdrehter Rechtstyp), ein P dextroatriale (P-Wellen-Amplitude in V3 bzw. V4: 0,2 mV), ein kompletter Rechtsschenkelblock (QRS-Dauer: 150 ms), eine QTc-Zeit-Verlängerung (QTc-Zeit nach Bazett: 570 ms), negative T-Wellen in II, III, aVF und V1-V5, sowie eine RVH nach SLI (3,6 mV).

Abbildung 14 Charakteristische elektrokardiographische Zeichen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie – ein Patientenbeispiel (Extremitätenableitungen)



Hier abgebildet: Überdrehter Rechtstyp, negative T-Wellen in den Ableitungen II, III und aVF

Abbildung 15 Charakteristische elektrokardiographische Zeichen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie – ein Patientenbeispiel (Brustwandableitungen)

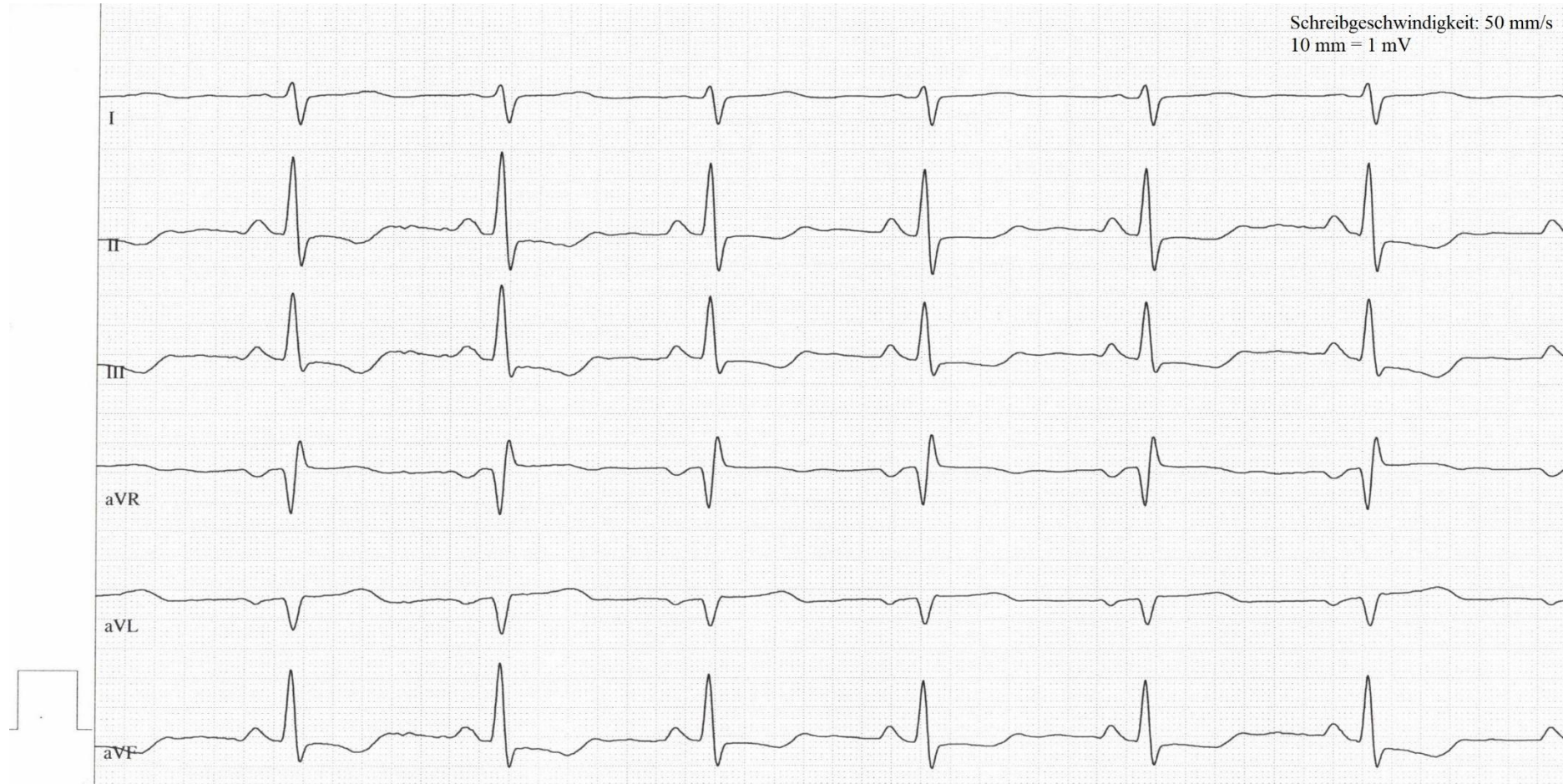


Hier abgebildet: P dextroatriale (Amplitude der P-Wellen in Ableitung V3 und V4: 0,2 mV), kompletter Rechtsschenkelblock (QRS-Dauer: 150 ms), QTc-Zeit-Verlängerung (QTc-Zeit nach Bazett: 570 ms), negative T-Wellen in den Ableitungen V1-V5, rechtsventrikuläre Hypertrophie nach Sokolow-Lyon-Index (3,6 mV)

3.3.8 Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor und nach pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel

Die exemplarisch vorliegenden EKGs stammen von einem Patienten aus dem Studienkollektiv vor (Abbildungen 16 und 17) bzw. nach BPA (Abbildungen 18 und 19). Vor BPA sind typische elektrokardiographische Zeichen der rechtskardialen Belastung, -hypertrophie und -dilatation zu erkennen, wie beispielsweise ein Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung (Rechtstyp), ein P dextroatriale (P-Wellen-Amplitude in Ableitung II: 0,3 mV), negative T-Wellen in II, III, aVF und V1, V3 und V4, sowie eine RVH nach SLI (1,9 mV). Mit der Verbesserung der kardiopulmonalen Hämodynamik nach BPA (mPAP-Reduktion von 63 auf 39 mmHg, PVR-Reduktion von 1073 auf 616 $\text{dyn}\cdot\text{sek}\cdot\text{cm}^{-5}$) ging auch eine Reduktion der elektrokardiographisch sichtbaren rechtskardialen Belastung einher. In der FUU wies derselbe Patient kein P dextroatriale (maximale Amplituden der P-Welle in den Extremitäten- bzw. Brustwandableitungen: 0,2 bzw. 0,15 mV) und keine negativen T-Wellen in den Ableitungen II, III, aVF, V3 und V4 mehr auf. Allerdings wies der Patient weiterhin einen Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung (Rechtstyp) und eine residuelle, aber im SLI leicht reduzierte RVH (1,6 mV) auf.

Abbildung 16 Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Extremitätenableitungen)



Hier abgebildet: Rechtstyp, P dextroatriale (Amplitude der P-Welle in Ableitung II: 0,3 mV), negative T-Wellen in den Ableitungen II, III, aVF

Abbildung 17 Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Brustwandableitungen)



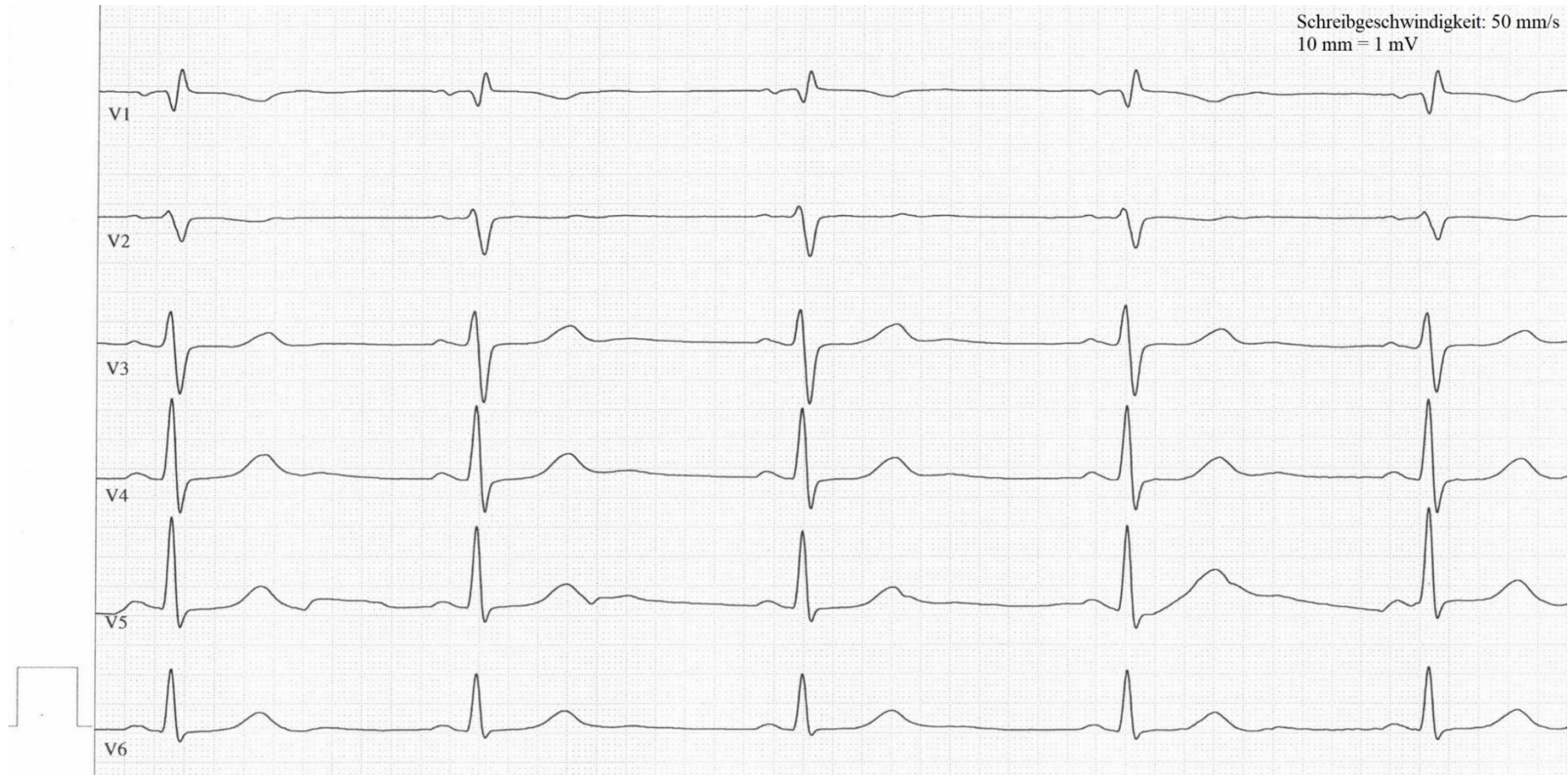
Hier abgebildet: rechtsventrikuläre Hypertrophie nach Sokolow-Lyon-Index (1,9 mV), negative T-Wellen in den Ableitungen V1, V3, V4

Abbildung 18 Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Extremitätenableitungen)



Hier abgebildet: Rechtstyp, kein P dextroatriale (maximale Amplitude der P-Welle in den Extremitätenableitungen: 0,2 mV), keine negativen T-Wellen in den Ableitungen II, III, aVF

Abbildung 19 Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Brustwandableitungen)



Hier abgebildet: kein P dextroatriale (maximale Amplitude der P-Welle in den Brustwandableitungen: 0,15 mV), leicht reduzierte rechtsventrikuläre Hypertrophie nach Sokolow-Lyon-Index (1,6 mV), negative T-Welle nur noch in Ableitung V1

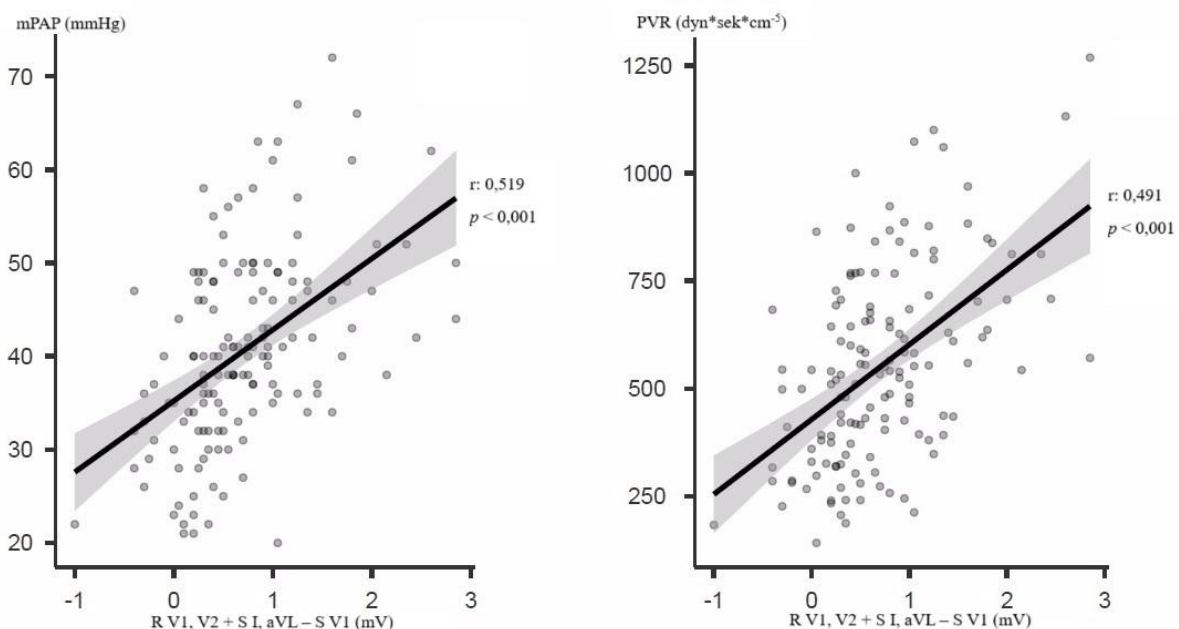
3.4 Korrelationsanalyse in der Gesamtkohorte

In der vorliegenden Arbeit konnten zahlreiche schwache ($r = 0,30-0,49$) und einige mittelstarke ($r = 0,50-0,69$) Korrelationen zwischen hämodynamischen Parametern und elektrokardiographischen Parametern der rechtskardialen Belastung, Hypertrophie und Dilatation gefunden werden. Die relevantesten werden im Folgenden erläutert.

3.4.1 Korrelationen der Gesamtkohorte in der Baseline-Untersuchung

Nachfolgende Korrelationen beziehen sich jeweils auf Werte, welche vor BPA erhoben wurden. Werte des Parameters „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ bzw. „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ korrelierten mittelstark mit der Höhe des mPAPs ($r = 0,524, p < 0,001$; $r = 0,519, p < 0,001$; Abbildung 20). Die R-Amplitude in Ableitung V1, der Wert des R/S-Verhältnis in V1, der Wert des Parameters R/S in V5 zu R/S in V1 und der Wert des Parameters „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ korrelierten mittelstark mit der Höhe des PVRs ($r = 0,522, p < 0,001$; $r = 0,518, p < 0,001$; $r = -0,501, p < 0,001$; $r = 0,516, p < 0,001$). Weitere Korrelationen der Gesamtkohorte in der BLU sind in Tabelle 10 dargestellt.

Abbildung 20 Korrelation des Hauptparameters „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck und dem pulmonalvaskulären Widerstand in der Baseline-Untersuchung der Gesamtkohorte



Legende: mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand, r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 10 Korrelationen der Gesamtkohorte in der Baseline-Untersuchung

Variable 1	Variable 2	r-Wert	p
R-Amplitude in V1	mPAP	0,473	< 0,001
S-Amplitude in I	mPAP	0,474	< 0,001
S-Amplitude in V1	mPAP	-0,401	< 0,001
S-Amplitude in V5	mPAP	0,344	< 0,001
S-Amplitude in V6	mPAP	0,419	< 0,001
R/S in V1	mPAP	0,464	< 0,001
R/S in V6	mPAP	-0,328	< 0,001
R/S in V5: R/S in V1	mPAP	-0,434	< 0,001
(RI + SIII) - (SI + RIII)	mPAP	-0,331	< 0,001
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	mPAP	0,519	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	mPAP	0,524	< 0,001
R V1 + S V5, V6	mPAP	0,471	< 0,001
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	mPAP	0,324	< 0,001
QTc-Zeit nach Bazett	mPAP	0,328	< 0,001
Höchste P-Welle	PVR	0,312	< 0,001
R-Amplitude in V1	PVR	0,522	< 0,001
S-Amplitude in I	PVR	0,372	< 0,001
S-Amplitude in V1	PVR	-0,409	< 0,001
S-Amplitude in V5	PVR	0,322	< 0,001
S-Amplitude in V6	PVR	0,441	< 0,001
R/S in V1	PVR	0,518	< 0,001
R/S in V6	PVR	-0,384	< 0,001
R/S in V5 : R/S in V1	PVR	-0,501	< 0,001
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	PVR	0,491	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	PVR	0,516	< 0,001
R V1 + S V5, V6	PVR	0,472	< 0,001
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	PVR	0,306	< 0,001
QTc-Zeit nach Bazett	PVR	0,447	< 0,001
QTc-Zeit nach Fridericia	PVR	0,384	< 0,001
QTc-Zeit nach Hodges	PVR	0,419	< 0,001
S-Amplitude in V3	RAP	-0,311	< 0,001
S-Amplitude in V6	RAP	0,315	< 0,001
R/S in V6	RAP	-0,350	< 0,001
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	RAP	0,304	< 0,001

Legende: HZV: Herzzeitvolumen, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand, r-Wert: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, rote Farbe: schwache Korrelation ($r = 0,30-0,49$), grüne Farbe: mittelstarke Korrelation ($r = 0,50-0,69$)

3.4.2 Korrelationen der Gesamtkohorte in der Follow-Up-Untersuchung

Nachfolgende Korrelationen beziehen sich jeweils auf Werte, welche nach BPA erhoben wurden. Die Werte der Parameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ bzw. „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ und des R/S-Verhältnis in V1 korrelierten schwach mit der Höhe des mPAPs ($r = 0,407$, $p < 0,001$;

$r = 0,423, p < 0,001$; $r = 0,350, p < 0,001$) und ebenso mit der Höhe des PVRs ($r = 0,372, p < 0,001$; $r = 0,393, p < 0,001$; $r = 0,335, p < 0,001$). Weitere Korrelationen der Gesamtkohorte in der FUU können in Tabelle 11 eingesehen werden.

Tabelle 11 Korrelationen der Gesamtkohorte in der Follow-Up-Untersuchung

Variable 1	Variable 2	r-Wert	p
S-Amplitude in I	mPAP	0,356	< 0,001
S-Amplitude in V1	mPAP	-0,337	< 0,001
S-Amplitude in V6	mPAP	0,408	< 0,001
R/S in V1	mPAP	0,350	< 0,001
R/S in V5 : R/S in V1	mPAP	-0,359	< 0,001
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	mPAP	0,407	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	mPAP	0,423	< 0,001
R V1 + S V5, V6	mPAP	0,342	< 0,001
QTc-Zeit nach Bazett	mPAP	0,322	< 0,001
QTc-Zeit nach Hodges	mPAP	0,318	< 0,001
S-Amplitude in I	PVR	0,329	< 0,001
S-Amplitude in V1	PVR	-0,344	< 0,001
S-Amplitude in V6	PVR	0,394	< 0,001
R/S in V1	PVR	0,335	< 0,001
R/S in V6	PVR	-0,305	< 0,001
R/S in V5 : R/S in V1	PVR	-0,336	< 0,001
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	PVR	0,372	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	PVR	0,393	< 0,001
QTc-Zeit nach Bazett	PVR	0,357	< 0,001
QTc-Zeit nach Fridericia	PVR	0,315	< 0,001

Legende: HZV: Herzzeitvolumen, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand, r-Wert: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, rote Farbe: schwache Korrelation ($r = 0,30-0,49$)

3.4.3 Korrelationen der Delta-Werte der Gesamtkohorte

Nachfolgende Korrelationen beziehen sich jeweils auf die Delta-Werte, berechnet nach der folgenden Formel: $\Delta = \text{absoluter Wert eines Parameters nach BPA} - \text{absoluter Wert eines Parameters vor BPA}$. Das Delta stellt somit die Veränderung der Werte der einzelnen Parameter zwischen BLU und FUU dar.

Die Veränderung zu einer verringerten Amplitude der höchsten P-Welle bzw. verringerten Werten der Parameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ und „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ korrelierten schwach mit dem Abfall des mPAPs ($r = 0,407, p < 0,001$; $r = 0,488, p < 0,001$; $r = 0,482, p < 0,001$). Eine Verringerung der höchsten P-Wellen-Amplitude und der R-Amplitude in Ableitung V1, ein verringerter Wert des R/S-Verhältnis in Ableitung V1, sowie ein erhöhter Wert des R/S-Verhältnis in Ableitung V6, verringerte Werte der Parameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ bzw. „R V1, V2

+ S I, V6 - S V1“ und eine Abnahme der R-Amplitude in Ableitung V1 bei einer QRS-Zeit unter 120 ms korrelierten schwach mit der Abnahme des PVRs ($r = 0,397, p < 0,001$; $r = 0,422, p < 0,001$; $r = 0,454, p < 0,001$; $r = -0,419, p < 0,001$; $r = 0,418, p < 0,001$; $r = 0,494, p < 0,001$; $r = 0,493, p < 0,001$). Weitere Korrelationen der Delta-Werte der Gesamtkohorte sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12 Korrelationen der Delta-Werte der Gesamtkohorte

Variable 1	Variable 2	r-Wert	p
P-Wellen-Amplitude in II	mPAP	0,379	< 0,001
Amplitude der höchsten P-Welle	mPAP	0,407	< 0,001
R-Amplitude in II	mPAP	0,383	< 0,001
R/S in V6	mPAP	-0,381	< 0,001
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	mPAP	0,488	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	mPAP	0,482	< 0,001
QTc-Zeit nach Bazett	mPAP	0,302	< 0,001
P-Wellen-Amplitude in II	PVR	0,339	< 0,001
Höchste P-Welle	PVR	0,397	< 0,001
R-Amplitude in V1	PVR	0,422	< 0,001
R-Amplitude in V2	PVR	0,335	< 0,001
R-Amplitude in V6	PVR	-0,387	< 0,001
S-Amplitude in V4	PVR	0,309	< 0,001
S-Amplitude in V6	PVR	0,322	< 0,001
R/S in V1	PVR	0,454	< 0,001
R/S in V5	PVR	-0,305	< 0,001
R/S in V6	PVR	-0,419	< 0,001
R/S in V5 : R/S in V1	PVR	-0,357	< 0,001
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	PVR	0,418	< 0,001
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	PVR	0,494	< 0,001
R V1 + S V5, V6	PVR	0,360	< 0,001
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	PVR	0,306	< 0,001
R-Amplitude in V6	HZV	0,318	< 0,001
R/S in V1	HZV	-0,335	< 0,001

Legende: HZV: Herzzeitvolumen, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand, r-Wert: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman, rote Farbe: schwache Korrelation ($r = 0,30-0,49$)

3.5 Auswertung der Gesamtkohorte in Subgruppen

3.5.1 Unterschiede in den Patientencharakteristika der Subgruppen

Die erste Subgruppe, bestehend aus Patienten mit residueller CTEPH nach BPA gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen und der aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP ≥ 25 mmHg in der FUU), im Folgenden als „FU: ≥ 25 “ abgekürzt, beinhaltete 103 Patienten, davon 55 Frauen (53%) und 48 Männer (47%). Das mediane Alter in dieser Subgruppe lag bei 64 Jahren in der BLU und

bei 65,6 Jahren in der FUU. Die zweite Subgruppe, bestehend aus Patienten ohne residuelle CTEPH nach BPA gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen ESC/ERS-Leitlinie, aber mit residueller CTEPH nach BPA gemäß der aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP = 21-24 mmHg in der FUU), im Folgenden als „FU: 21-24“ abgekürzt, beinhaltete 25 Patienten, davon 12 Frauen (48%) und 13 Männer (52%). Das mediane Alter in dieser Subgruppe lag bei 61,1 Jahren in der BLU und bei 62,4 Jahren in der FUU. Die dritte Subgruppe, bestehend aus Patienten ohne residuelle CTEPH nach BPA, sowohl gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen, als auch der aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP \leq 20 mmHg in der FUU), im Folgenden als „FU: \leq 20“ abgekürzt, beinhaltete 19 Patienten, davon 10 Frauen (53%) und 9 Männer (47%). Das mediane Alter in dieser Subgruppe lag bei 63,5 Jahren in der BLU bzw. bei 65 Jahren in der FUU. Da bei drei Patienten keine mPAP-Werte in der FUU erhoben wurden, konnten diese Patienten keiner der Subgruppen zugeordnet werden. Weitere Informationen zu den Patientencharakteristika der Subgruppen sind im Anhang in Tabelle A2 zusammengefasst.

3.5.2 Unterschiede in den hämodynamischen Daten der Subgruppen

Die höchsten medianen mPAP-Werte waren sowohl in der BLU, als auch in der FUU in der Subgruppe „FU: \geq 25“, die zweithöchsten in der Gesamtkohorte, die Dritthöchsten in der Subgruppe „FU: 21-24“ und die niedrigsten in der Subgruppe „FU: \leq 20“ zu beobachten. Dabei galt sowohl in der BLU, als auch in der FUU: Je höher der mediane mPAP der Subgruppe („FU: \geq 25“ > Gesamtkohorte > „FU: 21-24“ > „FU: \leq 20“),

- desto höher war auch der mediane RAP,
- desto höher war auch der mediane PVR,
- desto niedriger war das mediane HZV.

Zudem war in jeder Subgruppe zu beobachten, dass sich die hämodynamischen Daten nach BPA hin zu einem geringeren mPAP, geringeren RAP, geringeren PVR und höherem HZV (Tabelle A3 im Anhang) veränderten.

3.5.3 Unterschiede in den elektrokardiographischen Daten der Subgruppen

3.5.3.1 Unterschiede in den elektrokardiographischen Hauptparametern der Subgruppen

Bei Analyse der elektrokardiographischen Hauptparameter der Subgruppen zeichnete sich folgender Trend ab: Je höher der mediane mPAP der Subgruppe („FU: \geq 25“ > Gesamtkohorte > „FU: 21-24“ > „FU: \leq 20“) in der BLU und FUU war,

1. desto häufiger war ein „S > R oder S > 40 ms in I, II, III“ in der BLU und FUU zu detektieren.

2. desto häufiger war ein "S > R oder S > 40 ms in V6" in der BLU und FUU zu beobachten.
3. desto häufiger war ein "R/S V1 > R/S in V3, V4" in der BLU und FUU zu entdecken.
4. desto kleiner war der Wert des Parameters "R/S in V5 : R/S in V1" in der BLU und FUU.
5. desto größer war der Wert des Parameters „(RI + SIII) - (SI + RIII)“ in der BLU und FUU.
6. desto größer war der Wert des Parameters „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ in der BLU und FUU.

Außerdem konnte beobachtet werden, dass sich die Werte der Hauptparameter unabhängig von der betrachteten Subgruppe nach BPA mit gleicher Tendenz veränderten (Tabelle A4 im Anhang).

3.5.3.2 Unterschiede in der elektrischen Herzachse der Subgruppen

Es war zu beobachten, dass je höher der mediane mPAP der Subgruppe („FU: ≥ 25 “ > Gesamtkohorte > „FU: 21-24“ > „FU: ≤ 20 “) war, umso häufiger ein Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung sowohl in der BLU, als auch in der FUU detektiert wurde. Außerdem trat umso häufiger ein normaler Lagetyp in der BLU und FUU auf, je geringer der mediane mPAP der Subgruppe war („FU: ≤ 20 “ < „FU: 21-24“ < Gesamtkohorte < „FU: ≥ 25 “). Auffällig war zudem, dass in allen Subgruppen nach BPA ein Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung tendenziell seltener und normale Lagetypen tendenziell häufiger zu detektieren waren. Weitere Informationen sind in Tabelle A5 im Anhang dargestellt.

3.5.3.3 Unterschiede in den atrialen elektrokardiographischen Parametern der Subgruppen

Elektrokardiographische Parameter, welche eine rechtsatriale Belastung oder Dilatation anzeigen (z.B. P dextroatriale, P biatriale oder eine hohe P-Wellen-Amplitude in Ableitung II wie z.B. > 0,25 mV), waren umso häufiger in der BLU vorhanden, je höher der mediane mPAP der Subgruppe („FU: ≥ 25 “ > Gesamtkohorte > „FU: 21-24“ > „FU: ≤ 20 “) war. Des Weiteren waren diese Parameter zwar über die Subgruppen hinweg nach BPA seltener zu beobachten, aber waren umso häufiger noch in der FUU vorhanden, je höher der mediane mPAP der Subgruppe („FU: ≥ 25 “ > Gesamtkohorte > „FU: 21-24“ > „FU: ≤ 20 “) war (Tabelle A6 im Anhang).

3.5.3.4 Unterschiede in den ventrikulären elektrokardiographischen Parametern der Subgruppen

Es konnten in allen Subgruppen Anzeichen einer Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und/oder -dilatation in Form auffälliger ventrikulärer, elektrokardiographischer Parameter (z.B. das R/S-Verhältnis in Ableitung V1 >1, „R V1 + S V5, V6“ > 1,05, „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ > 0,6, RVH nach SLI) nach BPA in geringerer Prävalenz beobachtet werden (Tabelle A7 im Anhang). Außerdem wurde beobachtet, dass die Werte der ventrikulären elektrokardiographischen Parameter sowohl in der BLU, als auch in der FUU umso weniger bzw. seltener pathologisch

waren, je geringer der mediane mPAP der zugehörigen Subgruppe war („FU: ≤ 20 “ < „FU: 21-24“ < Gesamtkohorte < „FU: ≥ 25 “).

3.5.3.5 Unterschiede in den elektrokardiographischen Parametern der Erregungsrückbildung der Subgruppen

Je höher der mediane mPAP der Subgruppe („FU: ≥ 25 “ > Gesamtkohorte > „FU: 21-24“ > „FU: ≤ 20 “) war, umso häufiger konnten Erregungsrückbildungsstörungen (z.B. negative T-Wellen in den Ableitungen II, III, aVF und V3) in der BLU und FUU detektiert werden. Auffällig war zudem, dass in allen drei Subgruppen nach BPA Erregungsrückbildungsstörungen seltener zu detektieren waren (Tabelle A8 im Anhang).

3.5.3.6 Unterschiede in weiteren elektrokardiographischen Parametern der Subgruppen

Es konnte zudem beobachtet werden, dass die mediane Herzfrequenz in allen Subgruppen nach BPA geringer war, als vor BPA. Zudem war sowohl in der BLU, als auch in der FUU der Trend zu beobachten, dass die mediane Herzfrequenz umso geringer war, je niedriger der mediane mPAP-Wert der jeweiligen Subgruppe war („FU: ≤ 20 “ < „FU: 21-24“ < Gesamtkohorte < „FU: ≥ 25 “). Gleiches konnte bei der QT-Zeit und sämtlichen QTc-Zeiten beobachtet werden. Dabei galt: Je niedriger der mediane mPAP der jeweiligen Subgruppe war, desto kürzer war die mediane QT- bzw. QTc-Zeit sowohl in der BLU, als auch in der FUU. Zudem waren nach BPA jeweils kürzere QT- bzw. QTc-Zeiten zu bestimmen, als davor. Weitere Daten sind in Tabelle A9 im Anhang zu finden.

3.5.3.7 Korrelationsanalyse der Subgruppen

Es konnten in allen Subgruppen Korrelationen von hämodynamischen Parametern mit elektrokardiographischen Parametern gefunden werden. Für einen umfassenden Überblick wird auf die Tabellen A10-A12 im Anhang verwiesen, da nachfolgend nur die relevantesten Korrelationen bzw. in allen Subgruppen zu identifizierende Korrelationen exemplarisch vorgestellt werden.

3.5.3.7.1 Korrelationen der Subgruppen in der Baseline-Untersuchung

Den Parametern „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“, „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ und „R V1 + S V5, V6“ konnte in fast allen Subgruppen (ausgenommen: FU: mPAP ≤ 20) eine schwache bis mittelstarke Korrelation mit dem mPAP nachgewiesen werden (Tabelle A10). Zudem korrelierte die Höhe zahlreicher Amplituden der R-Zacke bzw. S-Zacke in verschiedenen Ableitungen schwach mit dem mPAP in verschiedenen, oft auch mehreren Subgruppen (Tabelle A10 im

Anhang). Gleiches konnte in der Korrelationsanalyse beim PVR beobachtet werden. Der PVR korrelierte in verschiedenen Subgruppen zudem schwach bis stark mit dem R/S-Verhältnis in Ableitung V1, dem Parameter „R/S in V5 : R/S in V1“ und den QTc-Zeiten nach Hodges, Fridericia und Bazett (Tabelle A10 im Anhang).

3.5.3.7.2 Korrelationen der Subgruppen in der Follow-Up-Untersuchung

In der FUU konnten erheblich weniger Korrelationen in den Subgruppen beobachtet werden als in der BLU. Vor allem die bereits beschriebenen Korrelationen aus der Gesamtkohorte waren auch in den Subgruppen in der FUU zu detektieren. Zusätzlich konnten teilweise noch andere Korrelationen in einzelnen Subgruppen beobachtet werden, welche allerdings nie in mehreren bzw. allen Subgruppen zu finden waren (Tabelle A11 im Anhang).

3.5.3.7.3 Korrelationen der Delta-Werte der Subgruppen

Bei den Delta-Werten der hämodynamischen und elektrokardiographischen Parameter konnten einige relevante Korrelationen entdeckt werden (Tabelle A12 im Anhang). So korrelierte bspw. die Veränderung zu geringeren Werten der Parameter P-Wellen-Amplitude bzw. Amplitude der höchsten P-Welle, „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ bzw. „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ mit geringeren mPAP-Werten nach BPA schwach bis stark in verschiedenen Subgruppen. Des Weiteren korrelierte die Veränderung zu geringeren Werten der Parameter R/S-Verhältnis in V1, „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ bzw. „R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ und „R V1 + S V5, V6“ mit geringeren PVR-Werten nach BPA schwach bis mittelstark in verschiedenen Subgruppen.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnten 150 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen (53% Frauen, 47% Männer). Das mediane Alter betrug 63,5 Jahre vor BPA. Nach der zum Studienzeitpunkt gültigen ESC/ERS-Leitlinie (mPAP \geq 25 mmHg) wurde bei 140 Patienten (93%) eine CTEPH und bei 10 Patienten (7%) eine CTEPD without PH diagnostiziert. Nach BPA waren der mediane mPAP und PVR (von 40 auf 29 mmHg und von 536 auf 304 dyn*sek*cm⁻⁵, beide $p < 0,001$) erheblich geringer. Allerdings war eine residuelle CTEPH nach BPA häufig (bei einem mPAP-Grenzwert \geq 25 mmHg: 69% bzw. mPAP-Grenzwert $>$ 20 mmHg: 85%).

Typische elektrokardiographische Parameter der Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und -dilatation (z.B. der Parameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“, ein Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung, ein P dextroatriale, ein positiver SLI für RVH, ein Rechtsschenkelblock oder T-Negativierungen) konnten in der BLU beobachtet werden. Allerdings wies nicht jeder Patient

typische elektrokardiographische Parameter der Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und -dilatation auf. Nach BPA wurden diese Parameter seltener bzw. in geringerer Schwere beobachtet. So war bspw. ein Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung nach BPA seltener zu detektieren (56% vs. 32%, $p < 0,001$), ein normaler Lagetyp allerdings häufiger (35% vs. 53%, $p < 0,001$). Des Weiteren war ein P dextroatriale, ein Rechtsschenkelblock, eine RVH nach SLI und die durchschnittliche Anzahl an negativen T-Wellen pro Patient (Ableitungen II, III, aVF und V1-V3) nach BPA seltener bzw. geringer (40% vs. 16%, $p < 0,001$; 33% vs. 28%, $p = 0,074$; 45% vs. 27%, $p < 0,001$; 3,2 vs. 2,4, kein p -Wert verfügbar). Allerdings konnten elektrokardiographische Veränderungen auch nach BPA persistieren.

Veränderungen von fünf der sechs elektrokardiographischen Hauptparametern nach BPA waren statistisch signifikant ($p < 0,008$ nach Bonferroni-Korrektur). Bemerkenswert war vor allem der Hauptparameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“. In der BLU überschritten 47% der Patienten einen definierten Grenzwert ($> 0,6$)^{224,228} dieses Hauptparameters, in der FUU nur noch 29% ($p < 0,001$). Zudem korrelierte dieser Parameter in der BLU, FUU und im Delta mit mPAP und PVR (r-Werte: 0,372-0,519, p -Werte: $< 0,001$).

Neben diesen Korrelationen konnten sowohl in der BLU, als auch in der FUU und den Delta-Werten zahlreiche weitere Korrelationen zwischen hämodynamischen und elektrokardiographischen Parametern aufgedeckt werden. Diese waren jedoch zum überwiegenden Teil nur schwach ($r = 0,30-0,49$).

Nach Aufteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen war zu beobachten, dass je höher der mediane mPAP der Subgruppen in der FUU war, desto höher war auch der mediane mPAP in der BLU und umso höher waren der mediane RAP und PVR und desto niedriger war das mediane HZV in der BLU und FUU. Zudem galt: Je höher der mediane mPAP war, umso mehr und tendenziell gravierendere elektrokardiographische Pathologien der Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und -dilatation konnten festgestellt werden. Je niedriger der mediane mPAP war, umso seltener wurden elektrokardiographische Pathologien überhaupt festgestellt. So waren teilweise sehr wenige bis keine pathologischen elektrokardiographischen Veränderungen zu entdecken und ein EKG konnte sich trotz (residueller) CTEPH weitestgehend normal präsentieren (BLU: 5%, FUU: 13%). Allerdings konnte das EKG auch bei Patienten mit CTEPD without PH elektrokardiographische Pathologien aufweisen. Weiterhin sank die Prävalenz der meisten elektrokardiographischen Veränderungen nach BPA in allen Subgruppen.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnten charakteristische elektrokardiographische Anzeichen der CTEPH beobachtet werden. Zudem waren diese nach BPA seltener bzw. in geringerer Schwere zu detektieren. Dies bestätigt die Ergebnisse einzelner, bereits durchgeführter Studien zu elektrokardiographischen Anzeichen und Veränderungen der CTEPH vor bzw. nach BPA.^{232,237,240,241,258,259} Auch weitere Studien an Patienten mit einer PH der Gruppen 1-5, welche teilweise auch mit verschiedensten Therapien behandelt wurden, beschreiben ähnliche Resultate.^{220,223,235,236,238,239,243,244,247-249,251,253,254,260-264,270-272}

4.1 Elektrokardiographische Hauptparameter im Vergleich mit der aktuellen Literatur

Ein bestimmter Grenzwert ($< 0,04$)^{224,225} des Hauptparameters „R/S in V5 : R/S in V1“ wurde in der vorliegenden Studie von keinem der CTEPH-Patienten sowohl vor, als auch nach BPA unterschritten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Yokokawa et al., in deren Studie auch keiner der 19 eingeschlossenen CTEPH-Patienten diesen Grenzwert vor bzw. nach BPA unterschritt.²⁴¹ Andere Studien berichteten bei Patienten mit PAH und CTEPH von einer Prävalenz von 0 bis 7%.^{231,237,238,263,265} Eine Studie bestehend aus 22 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und PH der Gruppe 2 berichtete von einer Prävalenz von 14%.²⁶⁴ Die Gründe für diese Spannweite der Prävalenz (Tabelle 13, S. 56) sind unklar. Aufgrund der niedrigen Prävalenz erscheint der Nutzen des Hauptparameters „R/S in V5 : R/S in V1“ bzw. der Nutzen des aktuell verwendeten Grenzwertes zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer PH und zur Bewertung der Therapieeffektivität allerdings gering. Passend zu dieser Vermutung wird die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter mit dem aktuell angewendeten Grenzwert ($< 0,04$) mit 3% bzw. 99% beschrieben (positiv prädiktiver Wert (PPV): 75%, negativ prädiktiver Wert (NPV): 51%). Bei optimiertem Grenzwert ($< 4,30$) lag die Sensitivität und Spezifität bei 76% bzw. 82% (Fläche unter der Kurve (AUC): 0,84).²³¹

Ein „R/S V1 $>$ R/S in V3, V4“ konnte in der vorliegenden Kohorte bei 24% der Patienten in der BLU gefunden werden. Waligora et al. fanden diese Konstellation bei 60% ihrer Kohorte bestehend aus 80 PAH- und 11 CTEPH-Patienten. Dieser beobachtete Prävalenzunterschied könnte durch den großen Anteil an PAH-Patienten (vorliegende Studie: 0%, Waligora et al.: 88%), sowie durch eine stärker affizierte kardiopulmonale Hämodynamik und damit höhere rechtskardiale Belastung bedingt sein (PVR-Mittelwert der vorliegenden Studie: $548 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$, PVR-Mittelwert bei Waligora et al.: $1152 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$).²³⁸ Slawek-Szmyt et al. beobachteten diesen Hauptparameter bei 75% ihrer CTEPH-Patienten in einer von den demographischen und hämodynamischen Aspekten her der vorliegenden Studie sehr ähnlichen

Kohorte (vorliegende Studie: 53% weiblich mit einem medianen Alter von 64 Jahren vs. Slawek-Szmyt et al.: 51% weiblich mit einem medianen Alter von 62 Jahren; medianer mPAP: 40 vs. 45 mmHg, medianer PVR: 536 vs. 552 dyn*sek*cm⁻⁵).²⁶³ Eine weitere Studie beschrieb eine Prävalenz von 42%, 29%, 8% bzw. 42% bei Patienten mit PAH, CTEPH, nicht-schwerer bzw. schwerer PH (PVR ≤ bzw. > 5 WU bzw. 400 dyn*sek*cm⁻⁵, Tabelle 13, S. 56). Allerdings waren die PAH-Patienten in dieser Studie hämodynamisch schwerwiegender (medianer mPAP: 47 mmHg, medianer PVR: 716 dyn*sek*cm⁻⁵) betroffen, als die CTEPH-Patienten (medianer mPAP: 40 mmHg, medianer PVR: 536 dyn*sek*cm⁻⁵).²³¹ In der vorliegenden Studie trat ein „R/S V1 > R/S in V3, V4“ nach BPA deutlich seltener auf als davor (24% vs. 10%, $p < 0,001$). Somit scheint der Hauptparameter „R/S V1 > R/S in V3, V4“ zwar in der Lage zu sein eine hämodynamische Verbesserung anzuzeigen, tritt aber anscheinend vor allem bei hämodynamisch schwerwiegenderer CTEPH bzw. unregelmäßig in verschiedenen Kohorten auf. Dies wird untermauert durch die Beobachtungen von Waligora und Kollegen. Sie beobachteten, dass ein „R/S V1 > R/S in V3, V4“ seltener bei Patienten auftrat, die sich unter Therapie hämodynamisch deutlicher besserten, als bei denen, die sich unter Therapie weniger deutlich besserten (65% vs. 56%, $p = 0,46$).²³⁸ Passend zu dieser Vermutung wird die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter mit 36% bzw. 97% beschrieben (PPV: 92%, NPV: 60%). Bei schwerer PH (PVR > 5 WU bzw. 400 dyn*sek*cm⁻⁵) war die Sensitivität allerdings deutlich höher (42%), als bei nicht schwerer PH (8%).²³¹ Die diagnostischen Fähigkeiten dieses Parameters sind also insgesamt eingeschränkt. „R/S V1 > R/S in V3, V4“ könnte aber möglicherweise prognostische Aussagekraft besitzen.

Weiterhin wurde ein definierter Grenzwert (< 1,5 mV)^{224,227} des Hauptparameters „(RI + SIII) - (SI + RIII)“ sowohl vor, als auch nach BPA bei nahezu allen CTEPH-Patienten unterschritten (99% vs. 98%, $p = 0,655$). Yokokawa et al. und Guo et al. berichteten in ihren CTEPH-Kohorten vor bzw. nach BPA von ähnlichen Ergebnissen (90% vs. 90%, $p = 1,000$; 100% vs. 100%, $p = 1,000$).^{237,241} Weitere Studien an Patienten mit einer PH der Gruppe 1, 2 und 4 fanden eine Prävalenz von 77-100% (Tabelle 13, S. 56).^{231,237,238,263-265} Aufgrund dieser Daten liegt die Vermutung nahe, dass dieser Hauptparameter zu unspezifisch oder der aktuell verwendete Grenzwert nicht optimal sein könnte, da in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden konnte, dass die medianen und mittleren Werte dieses Parameters bei geringeren mPAPs und nach BPA tendenziell größer wurden, sich aber immer noch weit unterhalb des aktuell genutzten Grenzwertes befanden. Der Hauptparameter „(RI + SIII) - (SI + RIII)“ könnte allerdings auch sehr sensitiv und damit als Screeningparameter in einem Suchtest zur Diagnose der PH geeignet sein. Passend zu

diesen Vermutungen wird die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter und den aktuell angewendeten Grenzwert (< 1,5 mV) mit 98% bzw. 3% beschrieben (PPV: 50%, NPV: 60%). Bei optimiertem Grenzwert (< 0,05 mV) lag die Sensitivität und Spezifität bei 76% bzw. 92% (AUC: 0,86).²³¹

Der Hauptparameter „S > R oder S > 40 ms in I, II, III“ wurde bereits in einigen anderen Studien in ähnlicher, aber nur einmal in gleicher Weise angewendet. Drei Studien fanden heraus, dass ein „S > R in I“ bei PAH- und CTEPH-Patienten am häufigsten (48-78%) zu finden war („S > R in II“: 22-24%, „S > R in III“: 9-19%).^{238,263,265} Eine Studie, bestehend aus 22 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und PH der Gruppe 2 berichtete von konträren Ergebnissen („S > R in I“: 45%, „S > R in II“: 50% und „S > R in III“: 59%), schloss allerdings nur 22 Patienten ein und wies eine andere demographische Patientenkonstellation auf (8% weiblich, mittleres Alter: 45 Jahre; Waligora et al.: 68% weiblich, mittleres Alter: 53 Jahre; Slawek-Szmyt et al.: 51% weiblich, medianes Alter: 62 Jahre; Kopec et al.: 57% weiblich, mittleres Alter: 50 Jahre; vorliegende Studie: 53% weiblich, medianes bzw. mittleres Alter: 64 bzw. 61 Jahre).²⁶⁴ Eine weitere Ursache für die konträren Ergebnisse mag die linkskardial führende Ursache der PH im Gegensatz zu den anderen Studien gewesen sein. Eine deutsche Studie fand eine Prävalenz von 78% bzw. 68% für den Parameter „S > R oder S > 40 ms in I, II, III“ bei PAH- und CTEPH-Patienten vor Beginn einer medikamentösen und/oder interventionellen (BPA) PH-Therapie (Tabelle 13, S. 56).²³¹ Ein „S > R oder S > 40 ms in I, II, III“ wurde in der vorliegenden Studie bei 69% der Patienten in der BLU, und bei 54% in der FUU gefunden ($p < 0,001$). Waligora et al. beobachteten eine niedrigere Prävalenz der Parameter „S > R in I“ und „S > R in II“ bei vornehmlich PAH- und einigen CTEPH-Patienten, die sich unter Therapie deutlicher hämodynamisch besserten, als bei denen, die sich weniger deutlich hämodynamisch besserten (76% vs. 57%, $p = 0,06$; 27% vs. 17%, $p = 0,29$). Die Prävalenz von dem Parameter „S > R in III“ unterschied sich allerdings nicht signifikant (16% vs. 16%, $p = 0,62$).²³⁸ Aufgrund der relativ hohen Prävalenz des Hauptparameters „S > R oder S > 40 ms in I, II, III“ in der BLU (potenziell hohe Sensitivität) und seiner Verbesserungstendenz nach BPA, könnte dieser Parameter möglicherweise bei der Diagnosestellung bzw. dem Ausschluss einer CTEPH und zur Abschätzung der Therapieeffektivität bzw. dem weiterhin bestehenden Therapiebedarf z.B. bei residueller CTEPH behilflich sein. Die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter wird mit 73% bzw. 50% beschrieben (PPV: 59%, NPV: 65%).²³¹ Insgesamt erscheint der Parameter damit doch als zu wenig sensitiv und deutlich zu unspezifisch, um als einzelner EKG-Parameter suffizient eine PH zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Für den Hauptparameter „S > R oder S > 40 ms in V6“ (BLU: 23%, FUU: 19%, $p = 0,157$) stehen bis dato nur Daten aus einer weiteren Studie zum Vergleich zur Verfügung. Diese gab eine Prävalenz von 43%, 24%, 13% bzw. 39% bei Patienten mit PAH, CTEPH, nicht-schwerer bzw. schwerer PH ($PVR \leq$ bzw. > 5 WU bzw. $400 \text{ dyn*sek*cm}^{-5}$, Tabelle 13, S. 56) an. Die PAH-Patienten ($n = 100$, 50%) waren in dieser Studie allerdings hämodynamisch schwerer (medianer mPAP: 47 mmHg, medianer PVR: $716 \text{ dyn*sek*cm}^{-5}$) betroffen, als die CTEPH-Patienten ($n = 100$, 50%, medianer mPAP: 40 mmHg, medianer PVR: $536 \text{ dyn*sek*cm}^{-5}$), was die Diskrepanz der Prävalenz zwischen PAH- und CTEPH-Patienten erklären könnte.²³¹ Der Parameter „S > R oder S > 40 ms in V6“ erscheint insgesamt trotzdem zu wenig prävalent und damit zu wenig sensitiv. Die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) ist für diesen Parameter mit 34% bzw. 92% beschrieben (PPV: 81%, NPV: 58%).²³¹ Bei schwerer PH ($PVR > 5$ WU bzw. $400 \text{ dyn*sek*cm}^{-5}$) war die Sensitivität zwar deutlich höher (39%) als bei nicht schwerer PH (13%), allerdings immer noch ungenügend zur reliablen Diagnosestellung bzw. zum Ausschluss der CTEPH.²³¹

4.2 Der elektrokardiographische Hauptparameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ im Vergleich mit der aktuellen Literatur

Da der elektrokardiographische Hauptparameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ in der Auswertung der vorliegenden Studie einige interessante Charakteristika aufwies, wird dieser im folgenden Abschnitt separat diskutiert.

Der Hauptparameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ wies in der vorliegenden Studie einige interessante Charakteristika auf. Zum einen wurde ein definierter Grenzwert (0,6 mV)^{224,228} in der Gesamtkohorte relativ häufig überschritten und verbesserte sich nach BPA und Bonferroni-Korrektur statistisch signifikant (47% vs. 29%, $p < 0,001$). Yokokawa et al. fanden eine ähnlich starke Verbesserung seiner Auftretenshäufigkeit bei 19 CTEPH-Patienten nach BPA (63% vs. 42%, $p = 0,046$). Allerdings trat dieser Parameter bei Yokokawa et al. häufiger auf, was durch die präinterventionell stärker affizierte kardiopulmonale Hämodynamik (mittlerer mPAP: 45 vs. 40 mmHg) bzw. durch geschlechtsspezifische Unterschiede (79% vs. 53% weiblich) oder durch die geringe Patientenzahl in der Studie von Yokokawa et al. ($n = 19$ vs. $n = 150$) erklärt werden könnte.²⁴¹ Guo et al. entdeckten eine Überschreitung des Grenzwertes von „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ bei 64% bzw. 59% der CTEPH-Patienten vor bzw. nach BPA ($p = 0,705$) und damit eine geringere Verbesserungstendenz nach BPA bei höherer Auftretenshäufigkeit vor BPA. Dies könnte der geringeren hämodynamischen Effektivität der BPA bei prätherapeutisch stärker affektierter kardiopulmonaler Hämodynamik (mittlerer mPAP und PVR in der vorliegenden

Studie: 40 vs. 31 mmHg und 548 vs. 349 dyn*sek*cm⁻⁵, mittlerer mPAP und PVR bei Guo et al.: 39 vs. 33 mmHg und 650 vs. 449 dyn*sek*cm⁻⁵), oder den demographischen Unterschieden (vorliegende Studie: 47% männlich, Guo et al.: 71% männlich) bzw. der Anzahl an eingeschlossenen Patienten (vorliegende Studie: n = 150, Guo et al.: n = 39) geschuldet sein.²³⁷ In Studien, welche hauptsächlich PAH-Patienten und einige CTEPH-Patienten einschlossen, wurde der Grenzwert dieses Hauptparameters sogar von 80-83% der Patienten überschritten (Tabelle 13, S. 56).^{238,265} Nur eine der beiden Studien gab die korrespondierenden hämodynamischen Werte an, welche im Mittel auch deutlich höher waren als die in der vorliegenden Studie (PVR: 1152 vs. 548 dyn*sek*cm⁻⁵).²³⁸ Dies legt die Vermutung nahe, dass die Sensitivität des Parameters bei hämodynamisch schwerer PH höher sein könnte. Die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter wurde von einer deutschen Studie mit 52% bzw. 97% beschrieben (PPV: 95%, NPV: 67%). Bei schwerer PH (PVR > 5 WU bzw. 400 dyn*sek*cm⁻⁵) war die Sensitivität allerdings deutlich höher (59%), als bei nicht schwerer PH (20%). Dieselbe Studie gab eine Prävalenz von 51%, 52%, 20% bzw. 59% bei Patienten mit PAH, CTEPH, nicht-schwerer bzw. schwerer PH (PVR ≤ bzw. > 5 WU bzw. 400 dyn*sek*cm⁻⁵) an.²³¹ Eine Studie, bestehend aus 22 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und PH der Gruppe 2 berichtete allerdings von einer Prävalenz von nur 27%. Mögliche Einflussfaktoren, im Vergleich zur vorliegenden Studie, könnten das junge mittlere Alter (45 vs. 61 Jahre), die etwas weniger stark betroffene kardiopulmonale Hämodynamik (mittlerer mPAP: 38 vs. 40 mmHg, mittlerer PVR: 336 vs. 548 dyn*sek*cm⁻⁵), sowie die verursachende Grunderkrankung (dilatative Kardiomyopathie, Gruppe 2 vs. CTEPH, Gruppe 4) gewesen sein.²⁶⁴ Zum anderen konnten Blyth et al. herausfinden, dass der Parameter “R V1, V2 + S I, aVL - S V1” bei 28 PAH-Patienten sehr gut mit Parametern einer RVH in der Magnetresonanztomographie (MRT) korrelierte (r = 0,77-0,78, p < 0,001). Eine Überschreitung eines bestimmten Schwellenwertes (0,7 mV) war des Weiteren sehr spezifisch und relativ sensitiv für die Detektion einer RVH (Sensitivität: 61-74%, Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 9-45%).²⁶⁷ Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass der Hauptparameter “R V1, V2 + S I, aVL - S V1” mit einem Grenzwert von > 0,3 mV in der Lage war, zwischen einer isolierten Trikuspidalinsuffizienz und einer sekundären Trikuspidalinsuffizienz bei PH zu unterscheiden (AUC: 0,76; Sensitivität: 91%; Spezifität: 60%; p < 0,0001).²⁶⁶ Aufgrund seiner hohen Spezifität (97%) und seines hohen PPVs (95%), scheint der Hauptparameter “R V1, V2 + S I, aVL - S V1” zur Diagnosestellung einer CTEPH geeignet zu sein.²³¹ Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass ein angepasster Grenzwert (> 0,12 mV) für die Diagnostik etwas besser geeignet wäre, als der aktuell verwendete (> 0,6, Sensitivität: 75% vs. 52%, Spezifität: 80% vs. 97%).²³¹

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass der Hauptparameter “R V1, V2 + S I, aVL - S V1” sowohl in der BLU und FUU, als auch im Delta relativ stark mit dem mPAP und PVR korrelierte (r-Werte: 0,372-0,524, $p < 0,001$). Er scheint also geeignet zu sein den PAP und PVR abzuschätzen, könnte somit der Risikostratifizierung dienen und Therapieentscheidungen beeinflussen. Fraglich bleibt allerdings, ob der absolute Wert dieses Hauptparameters von Bedeutung ist. Dieser verbesserte sich in der vorliegenden Studie zwar nach BPA (Median: 0,6 mV vs. 0,3 mV, $p < 0,001$), allerdings war dieser schwierig zu interpretieren. Eine deutsche Studie untersuchte die Rolle von “R V1, V2 + S I, aVL - S V1” detaillierter und fand heraus, dass das Überschreiten des Grenzwertes von 0,6 mV vor bzw. nach BPA mit einem höheren mPAP, PVR und einer höheren Letalität assoziiert war. Sie kam zu der Schlussfolgerung, dass dieser Hauptparameter möglicherweise eine (auch nach BPA persistierende) hämodynamisch schwerere CTEPH mit erhöhter Letalität und Therapiebedürftigkeit anzeigen könnte.²¹⁹ Eine weitere deutsche Studie fand heraus, dass das Überschreiten eines definierten Grenzwertes (0,6 mV) dieses Parameters ein Prädiktor für einen mPAP > 20 mmHg (Odds Ratio (OR): 34, 95% Konfidenzintervall (95% CI): 11-112, $p < 0,001$) und für eine schwere PH (PVR > 5 WU bzw. $400 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) war (OR: 17, 95% CI: 9-34, $p < 0,001$). Obwohl Patienten, welche den Grenzwert überschritten, eine höhere Letalität aufwiesen, konnte das Überschreiten des Grenzwertes nicht die Letalität vorhersagen (OR: 1,5, 95% CI: 0,7-3,1, $p = 0,290$).²³¹ Deshalb bleibt die Fähigkeit des Hauptparameters “R V1, V2 + S I, aVL - S V1” zur Vorhersage der Prognose vorerst fraglich. Allerdings gibt es weitere Hinweise darauf, dass er zur Bewertung der Therapieeffektivität eingesetzt werden könnte. Waligora et al. berichteten nämlich, dass ein nach Therapie verringerter Wert dieses Parameters bei PAH- und CTEPH-Patienten eine Verbesserung der Hämodynamik vorhersagte (AUC: 0,73; 95% CI: 0,63-0,82; $p < 0,0001$).²³⁸

In Tabelle 13 ist die Prävalenz aller elektrokardiographischen Hauptparameter aus der vorliegenden Studie vergleichend zu der Prävalenz in weiteren Studien zur PH dargestellt.

Tabelle 13 Prävalenz der elektrokardiographischen Hauptparameter in der vorliegenden Studie und in weiteren Studien zur pulmonalen Hypertonie

	Vorliegende Studie	Literatur	Quelle
R/S in V5 : R/S in V1 $< 0,04$	0%	0-14%	231,237,238,241,263-265
R/S V1 $> R/S$ in V3, V4	24%	29-75%	231,238,263
(RI + SIII) - (SI + RIII) $< 1,5$ mV	99%	77-100%	231,237,238,241,263-265
S $> R$ oder S > 40 ms in I, II, III	69%	68-78%	231
S $> R$ oder S > 40 ms in V6	23%	24-43%	231
R V1, V2 + S I, aVL - S V1 $> 0,6$ mV	47%	27-83%	231,237,238,241,264,265

4.3 Die relevantesten elektrokardiographischen Parameter im Vergleich mit der aktuellen Literatur

In der vorliegenden Studie verbesserte sich die deutlich nach rechts verschobene elektrische Herzachse nach BPA erheblich und war somit weniger stark nach rechts verschoben. Eine QRS-Achse $> 90^\circ$ war bei 42% vor BPA und 23% der Patienten nach BPA ($p < 0,001$) und ein Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung bei 56% bzw. 32% ($p < 0,001$) zu beobachten. Kariki et al. und Yokokawa et al. fanden in ihren CTEPH-Kohorten eine ähnliche Prävalenz und Verbesserungstendenz für einen Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung bzw. eine QRS-Achse $> 90^\circ$ vor BPA bzw. nach BPA (41% vs. 29%, kein p -Wert angegeben; 58% vs. 31%, $p = 0,014$).^{241,259} Auch Pilka et al. (Median der QRS-Achse vor bzw. nach BPA: 90° vs. 79° , $p = 0,02$; 100° vs. 96° , $p = 0,001$) konnten zeigen, dass die QRS-Achse bei CTEPH nach rechts verschoben war und sich dies nach BPA besserte.^{237,240} Viele weitere Studien mit unterschiedlich schwer beeinträchtigter kardiopulmonaler Hämodynamik (mittlerer bzw. medianer mPAP: 35-63 mmHg, mittlerer bzw. medianer PVR: 417-1352 dyn*sec*cm⁻⁵) konnten die Rechtsverschiebung der elektrischen Herzachse bei Patienten aller PH-Gruppen bestätigen (mittlere bzw. mediane QRS-Achse vor Therapie: 69-113°, QRS-Achse $> 90^\circ$ vor Therapie: 28-78%, Tabelle 14, S. 64).^{220,223,231,235,236,239,244,247-249,251,253,254,256,260,263} Die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) wird für eine QRS-Achse $> 90^\circ$ mit 41% bzw. 97% beschrieben (PPV: 93%, NPV: 62%).²³¹ Lui et al. beobachteten zudem, dass ein (überdrehter) Rechtstyp (QRS-Achse $> 90^\circ$) bei PAH-Patienten mit einer erhöhten Letalität assoziiert war (Hazard ratio (HR): 10,36, 95% CI: 4,90-21,93, $p < 0,001$, Tabelle 16, S. 74-75).²⁵⁶ Allerdings beinhaltet eine QRS-Achse $> 90^\circ$ keine weitere, für eine Rechtsherzbelastung typische Lagetypen (SIQIII-Typ und SISIISIII-Typ). Wurden diese in der vorliegenden Kohorte zu der QRS-Achse $> 90^\circ$ addiert, wiesen 56% der Patienten vor BPA einen elektrischen Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung auf. Diese Auftretenshäufigkeit war nach BPA erheblich geringer (32%, $p < 0,001$). Ähnliche Zahlen fand eine deutsche Studie bei je 100 PAH- und CTEPH-Patienten vor Therapiebeginn (63% bzw. 57%, Tabelle 14, S. 64). Sie fand außerdem eine Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für einen Lagetyp assoziiert mit einer Rechtsherzbelastung von 60% bzw. 93% (PPV: 90%, NPV: 70%).²³¹ Ein normaler Lagetyp war in der vorliegenden Studie vor BPA nur bei einer Minderheit vorhanden (35%), wurde aber nach BPA deutlich häufiger beobachtet (53%, $p < 0,001$). Yokokawa et al. dokumentierten Ähnliches in ihrer CTEPH-Kohorte vor bzw. nach BPA (36% vs. 64%, $p = 0,014$).²⁴¹ Eine deutsche Studie dokumentierte 20% bzw. 36% der PAH- und CTEPH-Patienten mit normalem elektrischen Lagetyp vor Therapiebeginn (Tabelle 14, S. 64).²³¹ Dies spricht dafür, dass das Vorliegen eines

elektrischen Lagetyps assoziiert mit Rechtsherzbelastung die Diagnose der CTEPH unterstützen könnte, eine höhere Letalität vorhersagen könnte und der Wechsel zu einem normalen elektrischen Lagetyp nach BPA eine erfolgreiche Therapie anzeigen könnte.

Es war außerdem festzustellen, dass die Prävalenz eines P dextroatriale (40% vs. 16%, $p < 0,001$) und einer P-Wellen-Amplitude in II $> 0,25$ mV²²⁴ (32% vs. 11%, $p < 0,001$) nach BPA deutlich rückläufig war. Zudem wurde beobachtet, dass die mittlere Amplitude der P-Welle in Ableitung II (0,23 vs. 0,18 mV, $p < 0,001$) nach BPA erheblich niedriger war. Die Prävalenz eines P dextroatriale bzw. einer P-Wellen-Amplitude $> 0,25$ mV bzw. $\geq 0,25$ mV wird in verschiedenen Studien, welche Patienten aller PH-Gruppen einschlossen, mit 0-41% bzw. 0-35% beschrieben, und die mittlere bzw. mediane P-Wellen-Amplitude in Ableitung II lag zwischen 0,13-0,23 mV (Tabelle 14, S. 64).^{220,231,232,236-240,244,258-261,263-265,270,272} Ghio et al. fanden bei 99 CTEPH-Patienten vor PEA und ein bzw. zwölf Monate nach PEA Veränderungen der mittleren P-Wellen-Amplitude (0,21 vs. 0,14 bzw. 0,16 mV, $p < 0,001$) etwa in gleicher Größenordnung, wie die vorliegende Studie.²³⁹ Pilka et al. hingegen fanden eine deutlich niedrigere mediane P-Wellen-Amplitude in Ableitung II in einer CTEPH-Kohorte vor bzw. nach BPA (0,14 vs. 0,11 mV, $p < 0,001$) und in einer gemischten PAH- und CTEPH-Kohorte vor bzw. nach BPA bzw. einzeitiger Iloprost-Inhalation (PAH: 0,16 vs. 0,12 mV, $p = 0,043$; CTEPH: 0,15 vs. 0,10 mV, $p < 0,001$), allerdings auch jeweils mit klarer Verbesserungstendenz.^{240,244} Ursachen für diese großen Spannweiten und Diskrepanzen sind unklar. Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine hohe P-Wellen-Amplitude in Ableitung II bei PAH-Patienten (P Amplitude in II: HR: 1,56-3,06 pro mV, 95% CI: 1,04-6,86, $p = 0,006-0,033$; P Amplitude in II $\geq 0,25$ mV: HR: 2,77, 95% CI: 1,03-7,45, $p = 0,043$, Tabelle 16, S. 74-75) eine schlechtere Prognose und eine verringerte Amplitude der P-Welle in Ableitung II bei PAH- und CTEPH-Patienten nach Therapie eine Verbesserung der Hämodynamik anzeigen konnte (AUC: 0,67, 95% CI: 0,56-0,77, $p = 0,007$).^{238,251,253} So könnte die P-Wellen-Amplitude in Ableitung II als leicht zu messender Parameter für die Überwachung der Therapieeffektivität und Risikostratifizierung bei PH bzw. CTEPH nützlich sein. Da allerdings nur 0-35% der PH-Patienten eine P-Wellen-Amplitude $> 0,25$ mV bzw. $\geq 0,25$ mV in Ableitung II aufweisen^{236,261}, könnte eine Anpassung des aktuell genutzten Grenzwertes sinnvoll sein, um die Sensitivität des Parameters zu erhöhen. Einige Autoren beschreiben nämlich, dass bereits eine P-Amplitude $> 0,20$ mV in den Extremitätenableitungen bzw. Ableitung II (und $> 0,10$ mV bzw. 0,15 mV in den Brustwandableitungen bzw. Ableitung V1) als spezifisches (Spezifität: 70-100% für P-Amplitude $> 0,20$ mV in II und 83-100% für P-Amplitude $> 0,10$ mV in V1), aber wenig sensitives Zeichen (Sensitivität: 25-48% für P-Amplitude $> 0,20$ mV in II und 33-67% für P-Amplitude $> 0,10$ mV

in V1) einer rechtsatrialen Vergrößerung und somit als indirektes Zeichen einer PH zu werten ist.^{270,273} Wokhlu et al. beschrieben sogar, dass bereits eine P-Wellen-Amplitude von nur 0,12 mV einem mPAP-Wert von 25 mmHg auf der Regressionsgrade entsprach.²⁷⁴ Kopec und Kollegen schlugen einen optimierten Grenzwert der P-Wellen-Amplitude in II von $> 0,15$ mV vor (Sensitivität: 69%, Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 58%).²⁶⁵ Allerdings schlossen beide Studien nur 23 Patienten ein.^{265,274} Eine deutsche Studie beschrieb die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für eine P-Wellen-Amplitude $\geq 0,25$ mV mit 26% bzw. 99% (PPV: 96%, NPV: 57%) und identifizierte einen anderen Grenzwert ($\geq 0,20$ mV) als optimaler (Sensitivität: 66%, Spezifität: 81%, AUC: 0,79).²³¹ Somit erscheint eine Anpassung des Grenzwertes der P-Wellen-Amplitude in II auf z.B. $\geq 0,20$ mV sinnvoll.

Des Weiteren konnte eine RVH, berechnet nach SLI, in der vorliegenden Studie vor BPA relativ häufig und nach BPA seltener beobachtet werden (45% vs. 27%, $p < 0,001$). Dieser Effekt könnte auf der Induktion eines reversen Remodelings des rechten Herzens nach rechtskardialer Entlastung durch eine erfolgreiche Therapie beruhen. Fukui et al. wiesen bei 20 inoperablen CTEPH-Patienten, welche mittels BPA behandelt wurden, morphologische und funktionelle Verbesserungen des rechten Herzens mittels MRT nach. Sie schlussfolgerten, dass die BPA in der Lage sei ein reverses rechtskardiales Remodeling auszulösen.¹⁵⁵ Eine deutsche Studie berichtete von einer RVH nach SLI in 43 bzw. 46% der PAH- und CTEPH-Patienten (Tabelle 14, S. 64).²³¹ Andere Studien, welche PH-Patienten der Gruppen 1, 2 und 4 einschlossen, nutzten eine modifizierte Formel ($R V1 + S V5, V6 > 1,05$ mV^{224,225}) des SLI und fanden eine Prävalenz der RVH von 30-74% (Tabelle 14, S. 64).^{231,235,236,238,240,241,263-265} Diese Formel könnte die Häufigkeit einer RVH allerdings etwas unterschätzen, da sie die R-Amplitude aus Ableitung V2 nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Studie erfüllten nämlich nur 32% der Patienten vor BPA und 18% nach BPA ($p < 0,001$) diese Kriterien, eine RVH nach SLI lag aber bei 45 bzw. 27% vor ($p < 0,001$). Gleiches ließ sich in einer deutschen Studie mit je 100 PAH- und CTEPH-Patienten beobachten (RVH nach SLI: 43-46%, $R V1 + S V5, V6 > 1,05$ mV: 30-34%).²³¹ In den CTEPH-Kohorten von Pilka et al. und Yokokawa et al. erfüllten allerdings sogar 58% vs. 29% ($p = 0,01$) bzw. 58% vs. 32% ($p = 0,096$) entsprechende Kriterien ($R V1 + S V5, V6 > 1,05$ mV) vor und nach BPA. Diese höhere Prävalenz könnte durch eine präinterventionell stärker beeinträchtigte kardiopulmonale Hämodynamik im Vergleich zu der vorliegenden Kohorte bedingt sein (mittlerer bzw. medianer mPAP in der vorliegenden Studie: 40 mmHg, medianer mPAP bei Pilka et al.: 50 mmHg, mittlerer mPAP bei Yokokawa et al.: 45 mmHg).^{240,241} Diese These wird durch die Erkenntnisse einer deutschen Studie gestützt. Bei schwerer PH ($PVR > 5$ WU bzw. 400

dyn*sek*cm⁻⁵) war deutlich häufiger eine RVH nach SLI (49% vs. 28%, $p = 0,020$) und ein „R V1 + S V5, V6“ $> 1,05$ mV (39% vs. 3%, $p < 0,001$) zu detektieren, als bei nicht-schwerer PH.²³¹ Die Prävalenz dieser Parameter scheint also von der hämodynamischen Krankheitsschwere abhängig zu sein. Dazu passen auch die Korrelationen mit mPAP und PVR in der vorliegenden Studie, hier exemplarisch am Beispiel von „R V1 + S V5, V6“ $> 1,05$ mV dargelegt ($r: 0,342-0,472$, $p < 0,001$). Zudem ging eine Überschreitung eines definierten Grenzwertes ($\geq 1,64$ mV) des Parameters „R V1 + S V5, V6“ bei einer Kohorte von PH-Patienten der Gruppen 1, 2 und 4 mit einer schlechteren Prognose einher (5 Jahres-Überleben: 53% vs. 87%, $p = 0,015$).²³⁵ Die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) ist für diese Parameter (RVH oder BVH nach SLI bzw. „R V1 + S V5, V6“ $> 1,05$ mV) mit 45% und 32% bzw. 92% und 99% beschrieben (PPV: 85% und 97%, NPV: 63% und 59%).²³¹ Die Parameter RVH nach SLI bzw. „R V1 + S V5, V6“ könnten möglicherweise die Diagnosestellung der CTEPH unterstützen, eine erfolgreiche Therapie anzeigen und zur Risikostratifizierung eingesetzt werden.

Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass sich die Mehrzahl der ventrikulären elektrokardiographischen Parameter nach BPA besserten, ähnlich wie es bereits in vorherigen Studien an PAH- und CTEPH-Patienten nach therapeutischer Intervention zu beobachten war.^{239,244,249,259} Besonders deutlich war dies in der vorliegenden Studie bspw. bei definierten Grenzwerten der Parameter „R/S-Verhältnis in V1“ (> 1 ^{224,226}, 37% vs. 17%, $p < 0,001$) und „S Amplitude in V6“ ($> 0,3$ ^{224,226}, 45% vs. 29%, $p < 0,001$) zu beobachten. Andere Studien zeigten ähnliche Prävalenzen für ein R/S-Verhältnis in V1 > 1 bzw. ≥ 1 bei CTEPH-Patienten vor bzw. nach BPA (Asano et al.: 39%; Yokokawa et al.: 47% vs. 37%, $p = 0,157$; Nishiyama et al.: 38 vs. 30%, $p > 0,05$; Guo et al.: 39 vs. 28%, $p = 0,739$).^{232,237,241,258} In weiteren Studien mit PH-Patienten der Gruppen 1-4 konnte ein R/S-Verhältnis in V1 > 1 bzw. ≥ 1 bei 27-72% der Patienten detektiert werden (Tabelle 14, S. 64).^{220,231,235,238,253,261,263-265} Eine deutsche Studie beschrieb eine Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter von 41% und 99% (PPV: 98%, NPV: 63%).²³¹ Eine S-Amplitude in V6 $> 0,3$ mV war bei Yokokawa und Kollegen in einer CTEPH-Kohorte mit 53% vs. 11% vor bzw. nach BPA ($p = 0,005$) ähnlich häufig wie in der vorliegenden Kohorte (45% vs. 29%, $p < 0,001$), verbesserte sich allerdings deutlich stärker. Dies könnte allerdings der deutlich kleineren Stichprobengröße ($n = 19$ vs. $n = 150$) und damit einer Effektüberschätzung und/oder einer effektiveren Behandlung geschuldet sein (mittlere mPAP-Werte vor bzw. nach BPA in der vorliegenden Studie: 40 vs. 31 mmHg, $p < 0,001$; Yokokawa et al.: 45 vs. 28 mmHg, $p < 0,001$).²⁴¹ In weiteren Studien mit PH-Patienten der Gruppen 1, 2 und 4 konnte eine S-Amplitude in V6 $> 0,3$ mV bei 39-75% der Patienten detektiert

werden (Tabelle 14, S. 64).^{231,238,263-265} Eine deutsche Studie beschrieb eine Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter von 41% und 95% (PPV: 89%, NPV: 62%).²³¹

In der vorliegenden Studie war zudem auffällig, dass elektrokardiographische Parameter einer gestörten Erregungsrückbildung vor BPA relativ häufig waren und nach BPA seltener zu beobachten waren. Negative T-Wellen in den Ableitungen II, III oder aVF, sowie in den Ableitungen V1, V2 oder V3 traten bei 31%, 49% und 41% bzw. 87%, 51% und 60% der Patienten vor Therapie auf. Nach BPA war dies seltener der Fall (13%, 33% und 17% bzw. 89%, 45% und 44%; $p < 0,001$, $p < 0,001$ und $p < 0,001$ bzw. $p = 0,414$, $p = 0,144$ und $p < 0,001$). Eine deutsche Studie, welche je 100 PAH- und CTEPH-Patienten vor Therapiebeginn einschloss, beschrieb ähnliche Prävalenzen von T-Wellen-Negativierungen in den Ableitungen II, III, aVF, V1, V2 oder V3 (27-35%, 46-47%, 36-39%, 81-93%, 58-60% und 60%, Tabelle 14, S. 64).²³¹ Fasste man die Ableitungen II, III und aVF bzw. V1-V3 zusammen, traten in der vorliegenden Studie bei 31% bzw. 45% der Patienten vor BPA und 12% bzw. 35% nach BPA T-Wellen-Negativierungen auf ($p < 0,001$ und $p = 0,025$). Pilka et al. beschrieben ähnliche Häufigkeiten negativer T-Wellen vor bzw. nach BPA (II, III und aVF: 35% vs. 7%, $p = 0,003$; V1-V3: 55% vs. 22%, $p = 0,002$).²⁴⁰ Ähnliches beschrieben Ghio et al. in ihrer CTEPH-Kohorte vor bzw. ein und zwölf Monate nach PEA in den Ableitungen V1-V3 (56%, 32% und 32%, $p < 0,001$).²³⁹ Nishiyama et al. beobachteten bei 57% vs. 8% der Patienten ihrer CTEPH-Kohorte negative T-Wellen in den Ableitungen V1-V3 vor bzw. nach BPA ($p < 0,01$).²³² Diese immense Verbesserung mit einer sehr geringen Anzahl an persistierenden T-Negativierungen in den Ableitungen V1-V3 nach BPA könnte durch eine deutlichere hämodynamische Verbesserung (mittlerer mPAP nach BPA bei Nishiyama et al.: 19 mmHg) und damit im Durchschnitt größere Entlastung des rechten Herzens, als in der vorliegenden Arbeit (medianer bzw. mittlerer mPAP nach BPA in der vorliegenden Studie: 29 bzw. 31 mmHg) und bei Pilka et al. (medianer mPAP nach BPA bei Pilka et al.: 27 mmHg) bedingt sein.^{232,240} Weitere Studien an PH-Patienten der Gruppen 1, 2 und 4 beschreiben eine Prävalenz negativer T-Wellen in den Ableitungen II, III und aVF bzw. V1-V3 von 8-68% bzw. 9-88% (Tabelle 14, S. 64).^{220,238,251,263-265,271} Weiterhin fanden Waligora et al. heraus, dass T-Wellen-Negativierungen in den Ableitungen V1-V5 bzw. V1-V6 unabhängig eine erhöhte Letalität bei PAH- und CTEPH-Patienten vorhersagen konnten (OR: 2,47, 95% CI: 1,16-5,30, $p = 0,02$, Tabelle 16, S. 74-75).²⁴² Andererseits war es bei Bossoni et al. sehr selten, dass in keiner der Ableitungen II, III oder aVF und V1, V2 oder V3 eine T-Wellen-Negativierung vorlag (8% der eingeschlossenen PAH-Patienten).²⁵¹ Negative T-Wellen könnten dementsprechend als simpler

elektrokardiographischer Parameter die Diagnosestellung der PH bzw. CTEPH unterstützen bzw. zur Einschätzung der Prognose und Therapieeffektivität herangezogen werden. Da T-Negativierungen in den präkordialen Ableitungen (vor allem Ableitung V1) allerdings sehr unspezifisch sein können²⁷⁵⁻²⁷⁷, könnte man vermuten, dass sich vor allem die Beurteilung der T-Wellen in den Ableitungen II, III und aVF zu diesen Zwecken anbietet. Eine deutsche Studie beschrieb folgende Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für die Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für folgende Parameter: T-Wellen-Negativierung in II (31%, 99%, 97%, 59%), T-Wellen-Negativierung in III (47%, 82%, 72%, 61%), T-Wellen-Negativierung in aVF (38%, 97%, 93%, 61%), T-Wellen-Negativierung in V1 (87%, 15%, 51%, 54%), T-Wellen-Negativierung in V2 (59%, 88%, 83%, 68%) und T-Wellen-Negativierung in V3 (60%, 93%, 90%, 70%).²³¹

Weiterhin konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden, dass die mittleren bzw. medianen QT- und QTc-Zeiten nach BPA merklich kürzer waren (Tabelle 9). Die mittlere QTc-Zeit nach Bazett betrug in der Gesamtkohorte 473 ± 61 ms vor BPA und 437 ± 46 ms nach BPA ($p < 0,001$) und war somit unter Einbezug der Standardabweichung häufig pathologisch verlängert (> 450 bzw. 460 ms bei Männern bzw. Frauen). Yokokawa et al. berichteten von ähnlichen Zahlen in ihrer CTEPH-Kohorte vor bzw. nach BPA (mittlere QTc-Zeit nach Bazett: 447 vs. 436 ms, $p = 0,102$).²⁴¹ Kariki et al. fanden in ihrer CTEPH-Kohorte heraus, dass eine QTc-Verlängerung ($QTc \geq 460$ ms bei Männern und ≥ 470 ms bei Frauen) vor BPA deutlich häufiger auftrat (47%) als danach (24%, kein p -Wert angegeben).²⁵⁹ Auch andere Studien berichteten von mittleren bzw. medianen QTc-Zeiten (meist korrigiert nach Bazett) von 421 - 493 ms bei Patienten mit PH der Gruppen 1-5 (Tabelle 14, S. 64).^{220,223,231,241,247,248,251,262,271,278} Eine US-amerikanische (QTc-Zeit nach Fridericia) und eine deutsche Studie (QTc-Zeit nach Bazett und Fridericia) fanden heraus, dass die mittleren bzw. medianen QTc-Zeiten nach Fridericia bei PH-Patienten der Gruppen 1-5 und die medianen QTc-Zeiten nach Bazett bei PH-Patienten der Gruppe 1 und 4 länger waren, als bei Patienten ohne PH (Bazett: 493 vs. 409 ms, Fridericia: 455 - 474 vs. 398 - 430 ms, $p < 0,001$).^{223,231} Dabei ist jedoch zu beachten, dass die QTc-Zeiten auch durch verschiedenste Medikamente iatrogen verlängert werden können, was eine exakte kausale Zuordnung der QTc-Verlängerung erschweren kann.^{279,280} Allerdings konnten in einem Rattenmodell zur PAH kardiale Ionenkanalveränderungen im Sinne eines elektrischen Remodelings nachgewiesen werden, welche eine schlechtere bzw. längere Repolarisation und damit eine längere QTc-Zeit bei der PH bedingen könnten.²⁸¹ Eine Verlängerung der QTc-Zeit ist mit ventrikulären Arrhythmien (Torsade de Pointes-Tachykardie), dem plötzlichen Herztod und mit einer erhöhten Letalität assoziiert.²⁸²⁻²⁸⁴ Eine Verlängerung der QTc-Zeit (≥ 480 ms) wurde auch bei PH-Patienten der Gruppen 1-5

bereits als unabhängiger Prädiktor für den Tod identifiziert (HR: 3,09; 95% CI: 1,14-8,38; $p = 0,022$, Tabelle 16, S. 74-75).²²³ Eine auffällige QTc-Zeit könnte also ein wichtiger Marker der Risikostratifizierung sein, gerade im Hinblick auf (maligne) ventrikuläre Tachykardien (VT) und den plötzlichen Herztod bei PH- bzw. CTEPH-Patienten. Zur Diagnosestellung eignet sich die QTc-Zeit aber weniger, da sie durch eine Vielzahl von Medikamenten iatrogen beeinflusst werden kann und sich ihre Verlängerung eher als eine unspezifische elektrokardiographische Veränderung darstellt.

Des Weiteren konnten sowohl in der vorliegenden Studie, als auch in vorherigen Arbeiten zu elektrokardiographischen Veränderungen bei PH-Patienten (Gruppen 1-4, teilweise vor sowie nach therapeutischer Intervention) Korrelationen zwischen elektrokardiographischen und hämodynamischen Parametern gefunden werden. Diese waren jedoch zum überwiegenden Teil nicht (sehr) stark: die r-Werte für Korrelationen von elektrokardiographischen Parametern mit dem mPAP schwankten zwischen 0,005-0,788, und waren meist $< 0,5$, vor allem bei größeren Stichproben.^{232,235-240,243,244,253,259,263,264,271,285-287} r-Werte $< 0,3$ wurden in der vorliegenden Studie beispielsweise gar nicht erst weiter verfolgt, da das Maß der Korrelation als zu gering und klinisch irrelevant eingeordnet wurde. Einige Korrelationen konnten übereinstimmend in mehreren Studien gefunden werden (mit ähnlichen oder auch deutlich differenten Korrelationskoeffizienten), andere wurden nur in einzelnen Studien beobachtet und konnten nicht durch weitere Studien bestätigt werden. Zudem war nicht in jeder Studie klar ersichtlich, welche Parameter in die Korrelationsanalyse einbezogen wurden und ab welchem Wert des Korrelationskoeffizienten eine Korrelation dokumentiert wurde.^{232,235-240,243,244,253,259,263,264,271,285-287} Dazu sei erwähnt, dass die Korrelationsstärke vor allem bei kleinen Stichproben deutlich überschätzt werden kann. Außerdem ist der r-Wert abhängig von der zu seiner Bestimmung genutzten statistischen Methode (z.B. Pearson-Korrelationskoeffizient oder Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman), die nicht in allen Studien gleich war. Die Interpretation und vor allem der Vergleich der Korrelationsanalysen gestaltete sich somit schwierig. Abschließend lässt sich aber zusammenfassen, dass bis dato keine wirklich zuverlässigen elektrokardiographischen Indikatoren für die kardiopulmonale Hämodynamik bei der PH gefunden wurden, welche den RHC als Goldstandard zur Messung der kardiopulmonalen Hämodynamik bei PH-Patienten ersetzen könnten.

In Tabelle 14 ist die Prävalenz weiterer relevanter elektrokardiographischer Parameter aus der vorliegenden Studie vergleichend zu der Prävalenz in weiteren Studien zur PH dargestellt.

Tabelle 14 Prävalenz weiterer relevanter elektrokardiographischer Parameter in der vorliegenden Studie und in weiteren Studien zur pulmonalen Hypertonie

	Vorliegende Studie	Literatur	Quelle
QRS-Achse > 90°	42%	28-78%	220,223,231,235,236,239,241,244,247-249,251,253,254,256,260,263
Mit Rechtsherzbelastung assoziierter Lagetyp	56%	41-63%	231,259
Normaler Lagetyp	35%	20-36%	231,241
P dextroatriale	40%	0-41%	220,231,232,236,238-240,258-261,263-265,270,272
Amplitude P-Welle in II > 0,25 mV	32%	0-35%	220,231,232,236,238-240,258-261,263-265,270,272
Rechtsventrikuläre Hypertrophie nach SLI	45%	43-46%	231
R V1 + S V5, V6 > 1,05 mV	32%	30-74%	231,235,236,238,240,241,263-265
R/S V1 > 1 bzw. ≥ 1	37%	27-72%	220,232,235,237,238,241,253,258,261,263-265
S-Amplitude in V6 > 0,3 mV	45%	39-75%	231,238,241,263-265
T-Welle negativ in II	31%	27-35%	231
T-Welle negativ in III	49%	46-47%	231
T-Welle negativ in aVF	41%	36-39%	231
T-Welle negativ in V1	87%	81-93%	231
T-Welle negativ in V2	51%	58-60%	231
T-Welle negativ in V3	60%	60%	231
T-Welle negativ in II, III und aVF	31%	8-68%	220,238,240,251,263-265,271
T-Welle negativ in V1-V3	45%	9-88%	220,232,238-240,251,263-265,271
QTc-Zeit*, Median bzw. Mittelwert	454-473 ms	421-493 ms	220,223,231,241,247,248,251,262,271,278

Legende: *: meist korrigiert nach Bazett, SLI: Sokolow-Lyon-Index

4.4 Weitere elektrokardiographische Parameter im Vergleich mit der aktuellen Literatur

In der vorliegenden Kohorte wurde vor BPA bei 16% der Patienten eine qR-Konfiguration in Ableitung V1 dokumentiert. Nach BPA zeigte sich keine relevante Veränderung dieses Parameters (13%, $p = 0,297$). Andere Studien beobachteten ebenfalls keine (klinisch) relevanten Veränderungen dieses Parameters bei CTEPH-Patienten vor bzw. nach BPA (20% vs. 7%, $p = 0,07$; 8% vs. 2%, $p < 0,01$; 21% vs. 11%, $p = 0,317$; 31% vs. 8%, $p = 0,014$).^{232,237,240,241} Die Prävalenz einer qR-Konfiguration in Ableitung V1 scheint bei der CTEPH also insgesamt eher gering zu sein. Weitere Studien an PH-Patienten der Gruppen 1-4 beschreiben Prävalenzen einer qR-Konfiguration in Ableitung V1 zwischen 6-61% (Tabelle 15, S. 70).^{220,231,238,247,251,260,261,263-265} Mögliche Erklärungen für diese große Prävalenzspannweite sind eine potenziell unterschiedlich

stark beeinträchtigte kardiopulmonale Hämodynamik der verschiedenen Kohorten, sowie eine möglicherweise geringe Interobserver-Reliabilität, speziell für diesen elektrokardiographischen Parameter. Eine rsR'-Konfiguration kann nämlich bei Übersehen oder Fehlinterpretation der ersten, manchmal sehr kleinen R-Zacke schnell als eine qR-Konfiguration interpretiert werden. Eine deutsche Studie beschrieb eine Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer PH (mPAP > 20 mmHg) für diesen Parameter von 14% und 98% (PPV: 88%, NPV: 53%).²³¹ Allerdings könnte eine qR-Konfiguration in Ableitung V1 möglicherweise als Marker für eine stärkere rechtskardiale Belastung und schlechtere Prognose in der Risikostratifizierung bei PH- bzw. CTEPH-Patienten eingesetzt werden. Waligora et al. und Bossone et al. fanden nämlich heraus, dass eine qR-Konfiguration in V1 bei PAH-Patienten mit einer schlechteren Prognose einherging (HR: 3,06-3,55, 95% CI: 1,21-9,82, $p = 0,015-0,02$, Tabelle 16, S. 74-75).^{247,251} Zudem stellten Nagai et al. fest, dass eine qR-Konfiguration in V1 mit einer schlechteren rechtsventrikulären systolischen Funktion bzw. residuellen rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion (rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion < 35%) bei 24 PAH- und 7 CTEPH-Patienten, detektiert mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR), assoziiert war (OR: 11, 95% CI: 1,4-85,2, $p = 0,002$).²⁶⁰ Weiterhin fanden Guo et al. in einer Kohorte bestehend aus 39 CTEPH-Patienten heraus, dass ein qR-Muster in V1 mit einer schlechteren WHO-FC ($p = 0,262$), einer kürzeren mittleren 6-Minuten-Gehstrecke (354 vs. 377 m, $p = 0,620$), einem höheren medianen NT-pro-BNP (N-terminal-pro-brain natriuretic peptide, 2913 vs. 546 pg/mL, $p = 0,089$), einer stärker beeinträchtigten kardiopulmonalen Hämodynamik (mittlerer mPAP: 52 vs. 35 mmHg, $p = 0,004$; mittlerer PVR: 1016 vs. 493 dyn*sek*cm⁻⁵, $p = 0,001$) und stärkeren, weiteren elektrokardiographischen Veränderungen einherging.²³⁷

Des Weiteren war in der vorliegenden Arbeit eine mittlere QRS-Dauer von 99 ± 17 ms vor BPA bzw. 98 ± 18 ms nach BPA ($p = 0,224$) zu entdecken. Unter Einbezug der Standardabweichungen wird deutlich, dass eine große Anzahl (fast die Hälfte) der eingeschlossenen Patienten rein statistisch eine QRS-Dauer über 100 ms aufweisen mussten. Weitere Studiendaten bestätigen, dass die QRS-Dauer bei PH-Patienten der Gruppen 1-5 verlängert sein kann (mittlere bzw. mediane QRS-Zeit: 85-103 ms, Tabelle 15, S. 70).^{220,223,231,236,237,247,248,251,254,258,259,262,271} Zudem könnte eine verlängerte QRS-Dauer mit einer schlechteren Prognose und/oder geringeren Therapieeffektivität bei CTEPH-Patienten einhergehen. Asano et al. beobachteten, dass eine Verlängerung der QRS-Dauer unabhängig mit einer residuellen rechtsventrikulären Dysfunktion (Diagnose per CMR) bei CTEPH-Patienten nach BPA-Therapie assoziiert war (OR: 1,08, 95% CI: 1,01-1,15, $p = 0,029$). Allerdings lag die OR und das 95% CI sehr nah an 1, wodurch die klinische Relevanz dieser

Ergebnisse zumindest kritisch zu sehen ist.²⁵⁸ Sun et al. entdeckten hingegen, dass eine verlängerte QRS-Zeit von > 120 ms mit einer schlechteren WHO-FC (I: 0 vs. 1%, II: 23 vs. 46%, III: 60 vs. 47%, IV: 17 vs. 6%, $p = 0,024$), sowie kürzeren mittleren 6-Minuten-Gehstrecke (344 vs. 398 m, $p = 0,015$) und höheren medianen BNP-Werten (435 vs. 216 pg/mL, $p = 0,012$) in 212 PAH-Patienten einherging.²⁵⁰ Zudem konnte eine QRS-Zeit > 120 ms die Letalität bzw. das Benötigen einer Lungentransplantation in PAH- und CTEPH-Patienten vorhersagen und erhöhte das Sterberisiko um mehr als das Zweifache (HR: 2,5-2,6, 95% CI: 1,01-6,71, $p = 0,024$ bzw. nicht angegeben, Tabelle 16, S. 74-75).^{250,254} Auch Waligora et al. beobachteten, dass eine verlängerte QRS-Dauer eine erhöhte Letalität bei PAH-Patienten vorhersagen konnte (HR: 1,02 pro ms, 95% CI: 1,01-1,04, $p = 0,01$, Tabelle 16, S. 74-75).²⁴⁷ Eine Verlängerung der QRS-Dauer könnte deshalb als ein weiterer einfacher, standardmäßig im 12-Kanal-EKG bestimmter Parameter zur Risikostratifizierung bei PH- bzw. CTEPH-Patienten genutzt werden. Eine Verlängerung der QRS-Dauer spricht allerdings nicht spezifisch für eine PH und ist deshalb weniger dazu geeignet, eine CTEPH reliabel zu diagnostizieren. Ein ggf. spezifischeres Kriterium, welches sich unter anderem auch durch eine verlängerte QRS-Dauer definiert und eine Belastung, Hypertrophie oder Dilatation des rechten Herzens anzeigen kann, ist der Rechtsschenkelblock (Sensitivität: 35%, Spezifität: 89%, PPV: 76%, NPV: 58% für einen mPAP > 20 mmHg).²³¹ Dzikowska-Diduch et al. fanden heraus, dass ein Rechtsschenkelblock signifikant häufiger bei CTEPH bzw. CTEPD without PH-Patienten vorkam, als bei Patienten mit „Symptomen“ nach LAE ohne CTEPH bzw. CTEPD without PH (24% vs. 6%, $p = 0,034$).²⁸⁸ In der vorliegenden Gesamtkohorte war vor bzw. nach BPA bei 33% vs. 28% ($p = 0,074$) der Patienten ein Rechtsschenkelblock und somit keine erhebliche Verbesserungstendenz nach BPA zu beobachten. Auch Pilka und Kollegen konnten keine relevante Verbesserungstendenz bezüglich des Rechtsschenkelblocks bei CTEPH-Patienten nach BPA (14% vs. 10%, $p = 1,000$) beobachten.²⁴⁴ In einer anderen Studie von Pilka et al. wurde sogar von einer erhöhten Prävalenz bei CTEPH-Patienten nach BPA berichtet (20% vs. 29%, $p = 0,51$).²⁴⁰ Ähnliches wurde bei CTEPH-Patienten vor und ein bzw. zwölf Monate nach PEA beobachtet (45% vs. 56% bzw. 50%, $p = 0,051$).²³⁹ Gründe für eine marginale oder fehlende Verbesserung bzw. weitere Verschlechterung in der Häufigkeit des Auftretens eines Rechtsschenkelblocks bei CTEPH-Patienten nach Therapie könnte eine Irreversibilität des Rechtsschenkelblocks durch strukturelle kardiale Veränderungen bzw. Schädigungen der elektrischen Leitungsbahnen, sowie eine hämodynamisch nicht ausreichende Intervention und damit fortbestehende Belastung des rechten Herzens sein, da eine residuelle CTEPH nach PEA bzw. BPA häufig ist (residuelle CTEPH nach PEA: 25% bei einem Grenzwert von meist ≥ 25 mmHg, residuelle CTEPH nach BPA in der vorliegenden Studie: 85% bei einem Grenzwert von

> 20 mmHg, 69% bei einem Grenzwert von ≥ 25 mmHg).¹⁴¹ Insgesamt reicht die Prävalenz des Rechtsschenkelblocks bei PH-Patienten der Gruppen 1-5 von 0-50% (Tabelle 15, S. 70).^{220,231,236,239,240,244,247,248,258,262,271} Da allerdings keine Studie klinisch relevante Veränderungen in der Prävalenz eines Rechtsschenkelblocks nach Therapie nachweisen konnte (Ghio et al.: 45% vs. 56% bzw. 50%, $p = 0,051$; Waligora et al.: 20% vs. 29%, $p = 0,51$; Pilka et al.: 14% vs. 10%, $p = 1,000$; Kariki et al.: 53% vs. 35%, kein p -Wert angegeben), ein Rechtsschenkelblock nicht spezifisch für eine PH bzw. CTEPH ist und nicht bei jedem PH- bzw. CTEPH-Patienten auftritt, liegt die Vermutung nahe, dass er zwar als Diagnosehinweis gelten kann, aber niemals eigenständig und sicher eine PH bzw. CTEPH diagnostizieren bzw. ausschließen kann.^{239,240,244,259,289}

Zudem war in der vorliegenden Studie zu beobachten, dass etwa 16% der Patienten vor BPA und 7% nach BPA einen tachykarden Rhythmus aufwiesen ($p = 0,006$). Andere Studien berichten bei PAH- und CTEPH-Patienten von 4-14% der Patienten mit einem tachykarden Rhythmus, eine südafrikanische Studie berichtete sogar von einer Prävalenz von 40% (PH-Gruppen 1, 2, 3 und 5, Tabelle 15, S. 70).^{220,251,253,263,270} Zudem sank die mittlere Herzfrequenz in der vorliegenden Kohorte von 85 Schläge pro Minute vor BPA auf 79 Schläge pro Minute nach BPA ($p < 0,001$). Ähnliches berichteten weitere Studien mit CTEPH-Patienten vor bzw. nach BPA (83 vs. 73 Schläge pro Minute, $p = 0,004$; 73 vs. 67 Schläge pro Minute, $p = 0,001$; 77 vs. 73 Schläge pro Minute, $p = 0,056$).^{237,241,258} Andersen et al. fanden heraus, dass eine Eskalation der PH-Behandlung (definiert als zusätzliches PAH-Medikament, PEA, BPA oder bilaterale Lungentransplantation) bei 27 PAH- und 14 CTEPH-Patienten zu einer signifikanten Abnahme der nächtlichen Herzfrequenz (00:00 bis 04:00 Uhr) führte (PAH: -5,5 Schläge pro Minute, CI: -6,11 bis -4,87 Schläge pro Minute, $p < 0,0001$; CTEPH: -4,11 Schläge pro Minute, CI: -4,83 bis -3,40 Schläge pro Minute, $p < 0,0001$). Diese Beobachtungen gingen außerdem mit Verbesserungen der durchschnittlichen WHO-FC (von 2,75 auf 2,30, $p = 0,008$), durchschnittlichen 6-Minuten-Gehstrecke (375 auf 475 m, $p < 0,001$) und des medianen NT-pro-BNP (von 343 auf 103 pmol/L, $p < 0,001$) einher. Daten zur Herzfrequenz am Tag wurden nicht direkt dargestellt.²⁹⁰ Die BPA könnte also möglicherweise die Ruheherzfrequenz der CTEPH-Patienten bei gleichzeitiger Steigerung des HZV (medianes HZV vor bzw. nach BPA in der vorliegenden Studie: 4,7 vs. 5,0 L/min, $p = 0,004$) durch eine Reduktion der Rechtsherzbelastung senken. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit keine Medikamentenanamnese hinsichtlich einer potenziell pharmakologisch bedingten Frequenzsenkung als mögliche Störvariable durchgeführt. Zudem bildet das typische 12-Kanal-EKG nur einen sehr kurzen Zeitraum der

Herzaktivität der Patienten ab. Trotzdem fanden Hildenbrand et al. heraus, dass eine niedrigere Ruheherzfrequenz (< 82 Schläge pro Minute) mit einem signifikant längerem medianen, transplantationsfreien Überleben (2660 vs. 1581 Tage, $p < 0,001$) bei PAH- und CTEPH-Patienten verbunden war.²⁵⁵ Bouchery-Bardet et al. und Henkens et al. fanden heraus, dass eine höhere Herzfrequenz im EKG vor Therapieinitiation ein unabhängiger Prädiktor (HR: 1,24-1,76 pro 10 Schläge pro Minute, 95% CI: 1,07-2,18, $p < 0,001$ - $p = 0,0035$, Tabelle 16, S. 74-75) für den Tod bei PH-Patienten der Gruppen 1, 3, 4 und 5 war.^{222,248} Auch Hendriks et al. beobachteten, dass die Herzfrequenz bei PAH- und CTEPH-Patienten mit dem Tod oder einer Lungentransplantation verbunden war (HR 1,02, 95% CI: 1,00-1,05, p -Wert nicht angegeben).²⁵⁴ So könnte eine niedrigere Ruheherzfrequenz nach BPA einen Therapieerfolg anzeigen und eine niedrigere Ruheherzfrequenz vor BPA eine bessere Prognose vorhersagen. Allerdings ist zu beachten, dass die mittlere bzw. mediane Herzfrequenz bei den meisten Patienten mit einer PH (Gruppe 1-5) in einem normalen Bereich liegt (mittlere bzw. mediane Herzfrequenz etwa 80 Schläge pro Minute, Spannweite: 72-86 Schläge pro Minute, Tabelle 15, S. 70) und eine medikamentöse Frequenzsenkung zu diesem Zweck aktuell nicht empfohlen wird.^{1,220,223,231,235,236,241,247-249,251,253,255,258,260,262-264,271,291} Zudem erscheint die Reduktion der Rechtsherzbelastung als der die Herzfrequenzsenkung verursachende Prozess (bei CTEPH-Patienten z.B. durch BPA) wichtiger, als eine rein pharmakologische Frequenzsenkung (z.B. durch β -Blocker) bei unveränderter Rechtsherzbelastung.

Nahezu alle Patienten waren in der vorliegenden Studie sowohl vor, als auch nach BPA im Sinusrhythmus (99% vs. 95%, $p = 0,025$). Weitere Studien mit PH-Patienten der Gruppen 1-5 liefern ähnliche Zahlen (82-100%, Tabelle 15, S. 70).^{220,235,236,238,247,248,251-254} Eine südafrikanische Studie beschrieb allerdings eine Prävalenz von nur 59% der PH-Patienten (Gruppen 1, 2, 3 und 5) mit vorliegendem Sinusrhythmus.²⁷⁰ In der vorliegenden Studie waren lediglich zwei Patienten (je ein Patient mit Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern, 1%) vor BPA nicht im Sinusrhythmus. Nach BPA litten je zwei Patienten an Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern, zwei Patienten wiesen einen Vorhof- und ein Patient einen AV-Ersatzrhythmus (5%) auf. Auch wenn das klassische 12-Kanal-EKG nur einen sehr kurzen Zeitraum der Herzaktivität des Patienten abbildet und so paroxysmale Rhythmusstörungen hätten übersehen werden können, wurden Rhythmusstörungen in der vorliegenden Kohorte häufiger nach BPA beobachtet. Dies könnte aus einem individuell unzureichenden Effekt der BPA und einer konsekutiv anhaltenden rechtskardialen Belastung resultieren. Beobachtungen von Tonelli et al. stützen diese These. Sie beobachteten, dass alle Patienten bei PAH-Diagnosestellung im Sinusrhythmus waren. Supraventrikuläre Arrhythmien

traten in ihrer Studie kurz vor dem Tod, sprich bei fortgeschrittener PAH, allerdings häufig auf (Prävalenz: 26%).²²⁰ Middleton et al. legten in einer Übersichtsarbeit dar, dass bei der PH (Gruppen 1-5) die Prävalenz supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien zwischen 26-31% bzw. 24% lag.²⁹² Wenn allerdings VTs bei PH-Patienten auftraten, waren diese fast nie anhaltend, sondern meist nicht anhaltend (nsVT).²⁹³⁻²⁹⁷ Olsson et al. fanden heraus, dass supraventrikuläre Arrhythmien bei PAH- und CTEPH-Patienten mit einer klinischen Verschlechterung (stärkere Belastungsluftnot: 80%, Gewichtszunahme: 63%, Palpitationen: 43%, schlechtere WHO-FC: 31%, Rechtsherzversagen: 30%, asymptomatisch und klinisch stabil: 17%), schlechteren kardiopulmonalen Hämodynamik (medianer mPAP: 45 vs. 52 mmHg, medianer PVR: 700 vs. 880 dyn*sek*cm⁻⁵) und vor allem bei Persistenz mit einer höheren Letalität verbunden waren (HR: 2,3, 95% CI: 1,3-6,0, $p = 0,006$, Tabelle 16, S. 74-75; geschätztes 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern oder -flattern vs. Patienten mit wiederhergestelltem Sinusrhythmus: 64% vs. 97%, 55% vs. 80%, und 27% vs. 57%, $p = 0,01$). Sie konnten 77% der Patienten (37 von 48) mit Vorhofflimmern oder -flattern pharmakologisch, per Ablation oder Kardioversion wieder in den Sinusrhythmus konvertieren.²²¹ In Übereinstimmung damit fanden Bandorski et al. heraus, dass anhaltende Arrhythmien wie z.B. Vorhofflimmern mit einer erhöhten Letalität bzw. geringeren Überlebensdauer einhergingen. So betrug die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten im Sinusrhythmus 79 Monate, von Patienten mit Vorhofflimmern bei Diagnose der PH 64 Monate und von Patienten mit Vorhofflimmern in der Nachuntersuchung 59 Monate ($p = 0,565$).²⁵² In einer retrospektiven Studie mit 55 PH-Patienten der Gruppen 1-5 fanden Bandorski et al. heraus, dass elektrophysiologische Untersuchungen und Ablationen bei PH-Patienten gut durchführbar, sicher und ähnlich effektiv waren, wie bei nicht-PH-Patienten (Ablations-Erfolgsrate: 69%).²⁹⁷ Insgesamt könnte die Rhythmuskontrolle aber neben der Verbesserung der Symptomatik möglicherweise auch die Prognose der von den Arrhythmien betroffenen PH-Patienten verbessern. Sammut et al. berichteten von 84 PAH- und CTEPH-Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern oder -flattern, bei denen eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit einer Verbesserung der funktionellen Klasse (Prävalenz einer Verbesserung der funktionellen Klasse: 49% vs. 8%, $p = 0,006$) und der „Incremental Shuttle Walk Distance“ (Verbesserung $\geq 15\%$: 78% vs. 42%, $p = 0,018$), sowie einer geringeren Letalität einherging (3-Jahres-Überleben: 62% vs. 23%, $p < 0,0001$).²⁹⁸ Obwohl die aktuelle ESC/ERS-Leitlinie das Erhalten des Sinusrhythmus als wichtiges Therapieziel für PAH-Patienten ansieht, gibt sie bezüglich Rhythmus- und Frequenzkontrolle keine klaren Empfehlungen.¹ Experten empfehlen bei PAH-Patienten mit supraventrikulären Rhythmusstörungen (vor allem Vorhofflimmern und -flattern) eine nachhaltige Rhythmuskontrolle.²⁹⁹ Allerdings fanden

Andersen et al. mittels kontinuierlichem Langzeit-Monitoring (mediane Monitoring-Dauer: 594 Tage pro Patient) heraus, dass Arrhythmien zwar bei 38% der 34 PAH- und CTEPH-Patienten auftraten (im Median 2 Arrhythmie-Episoden pro Patient), die Arrhythmie-Episoden allerdings häufig nur kurz und selbstlimitierend waren (mediane Dauer: 1,6 Minuten, Spannweite: 0,1-228 Minuten).²⁹³ Dies lässt vermuten, dass nicht bei allen Patienten eine Therapie der Arrhythmien notwendig sein könnte.

In Tabelle 15 ist die Prävalenz weiterer elektrokardiographischer Parameter aus der vorliegenden Studie mit der Prävalenz in weiteren Studien zur PH vergleichend dargestellt.

Tabelle 15 Prävalenz weiterer elektrokardiographischer Parameter in der vorliegenden Studie und in weiteren Studien zur pulmonalen Hypertonie

	Vorliegende Studie	Literatur	Quelle
qR-Muster in V1	16%	6-61%	220,231,232,237,238,240,241,247,251,260,261,263-265
QRS-Zeit, Median bzw. Mittelwert	95-99 ms	85-103 ms	220,223,231,236,237,247,248,251,254,258,259,262,271
Rechtsschenkelblock	33%	0-50%	220,231,236,239,240,244,247,248,258,262,271
Tachykardie	16%	4-40%	220,251,253,263,270
Herzfrequenz, Median bzw. Mittelwert	85/min	72-86/min	220,223,231,235-237,241,247-249,251,253,255,258,260,262-264,271,291
Sinusrhythmus	99%	59-100%	220,235,236,238,247,248,251-254,270,292

4.5 Die Rolle der Subgruppen in der vorliegenden Studie

Nach der Aufteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen war zu beobachten, dass ein höherer mPAP nach BPA mit einem höheren mPAP vor BPA, sowie mit einem höheren RAP, einem höheren PVR und einem niedrigeren HZV sowohl vor, als auch nach BPA einherging. Zudem fiel auf, dass je höher der mPAP war, umso mehr und tendenziell gravierendere elektrokardiographische Pathologien festgestellt werden konnten. Je niedriger der mPAP war, umso seltener wurden elektrokardiographische Pathologien überhaupt detektiert. So konnte sich das EKG bei einigen Patienten weitestgehend normal präsentieren (6% in der BLU vs. 13% in der FUU). In weiteren Studien wiesen 0-14% der PH-Patienten (Gruppe 1-5) ein unauffälliges EKG auf.^{219,254,270,285,300} Allerdings waren auch bei Patienten mit einem relativ niedrigem mPAP teilweise weiterhin pathologische elektrokardiographische Zeichen einer PH zu beobachten. Dies könnte diverse Ursachen haben: Einerseits könnten diese Patienten (noch) eine residuelle CTEPH aufweisen (z.B. durch unzureichende Wirkung der BPA und/oder durch eine simultan bestehende Mikrovaskulopathie). Passend zu dieser These wiesen in der vorliegenden Studie bei einem mPAP-Grenzwert von > 20 mmHg nur 15% der Patienten keine residuelle CTEPH nach BPA auf und nur 13% der EKGs waren nach BPA weitestgehend normal. Andererseits könnte das reverse Remodeling des rechten Herzens noch nicht vollständig abgeschlossen sein und so persistierende

elektrokardiographische Veränderungen bedingen.²¹⁹ Diese zwei Vermutungen könnten zudem die residuellen elektrokardiographischen Pathologien des Patienten aus dem Patientenbeispiel (Abbildungen 16-19, 3.3.8 Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor und nach pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel) nach BPA erklären. Diese Beobachtungen haben Bedeutung für folgende Überlegungen. Zum einen scheint die BPA zwar wirksam zu sein, was sich in einer kardialen Entlastung, konsekutiv verbesserten EKGs und einer höheren Rate an unauffälligen EKGs (in der vorliegenden Studie 6% vor vs. 13% nach BPA) widerspiegelt. Zum anderen offenbaren diese Beobachtungen jedoch das entscheidende Problem des EKGs bei Patienten mit einer (milden) PH. Der rechte Ventrikel muss erst um das Zwei- bis Dreifache hypertrophieren, damit EKG-Veränderungen sichtbar werden. Dies benötigt üblicherweise eine schwere Rechtsherzbelastung wie beispielsweise ein fortgeschrittenes Stadium der PH.²¹⁵⁻²¹⁸ Aus diesem Grund sind elektrokardiographische Pathologien bei milder PH meist rar und können sogar gänzlich fehlen.^{219,254,285,300} Das EKG kann also zwar vor allem bei fortgeschrittener PH Hinweise auf eine PH liefern, allerdings schließt ein Fehlen charakteristischer elektrokardiographischer Zeichen eine PH nicht sicher aus.^{77,220}

4.6 Klinische Einsatzgebiete des Elektrokardiogramms bei pulmonaler Hypertonie in Gegenwart und Zukunft

Der verstärkte klinische Einsatz des EKGs bzw. die konsequente Beachtung und Interpretation des EKGs bei der PH ist wünschenswert, da das EKG als basales Diagnostikum aufgrund zahlreicher Vorteile wie seiner ubiquitären Verfügbarkeit und der günstigen und leichten Durchführung als nicht-invasives, gut toleriertes Verfahren ohnehin bei allen Patienten mit einem Verdacht auf eine Herz-Kreislaufkrankung durchgeführt wird. Da das EKG über typische Muster der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Hypertrophie, Dilatation und/oder Belastung unterstützende Hinweise zur PH-Diagnose liefern kann, wird die Durchführung der Elektrokardiographie früh im Diagnoseprozess empfohlen.^{16,85,231,218,219} Da diese Veränderungen zudem zumeist erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftreten und bei milder PH gänzlich fehlen können, beschreiben Studien eine geringe Sensitivität (2-100%), aber eine relativ gute Spezifität (50-100%), für elektrokardiographische Parameter zur Diagnose einer PH oder für die Detektion indirekter Zeichen einer PH wie beispielsweise der rechtsatrialen Vergrößerung oder RVH.^{215-217,219,228,229,264,265,267,270,273,285,286,301-303} Für den angepassten mPAP-Grenzwert von > 20 mmHg, welcher nun mehr Patienten mit relativ gering affektierter kardiopulmonaler Hämodynamik und damit potenziell auch mit weniger bis fehlenden elektrokardiographischen PH-Zeichen

einschließt, fand eine deutsche Studie eine mittlere Sensitivität und Spezifität von 39% bzw. 87% (mittlerer PPV: 83%, mittlerer NPV: 59%). Der diagnostisch akkurateste Parameter in dieser Studie war “(RI + SIII) - (SI + RIII)” mit einem adaptierten Grenzwert von $< -0,05$ mV (Youden-Index: 0,68, Sensitivität: 76%, Spezifität: 92%).²³¹ Damit wies dieser Parameter ähnliche diagnostische Gütemaße zur Diagnose einer PH auf wie die Echokardiographie in Meta-Analysen (Youden-Index: 0,55-0,59, Sensitivität: 83-85%, Spezifität: 72-74 %).^{231,304,305} Wie bereits beschrieben, treten bei einer fortgeschrittenen PH charakteristische, elektrokardiographische Veränderungen mit einer höheren Prävalenz auf (potenziell höhere Sensitivität). So fanden Tonelli et al. heraus, dass kein PAH-Patient kurz vor dem Tod mehr ein normales EKG aufwies.²²⁰ Des Weiteren wies eine deutsche Studie bei Patienten mit einer schweren PH ($PVR > 5$ WU bzw. $400 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$) eine höhere Sensitivität elektrokardiographischer Parameter nach, als bei Patienten mit einer nicht schweren PH (mittlere Sensitivität: 42 vs. 21%).²³¹ Eine Erhöhung der Sensitivität und der diagnostischen Genauigkeit elektrokardiographischer Parameter zur Diagnose einer PH könnte außerdem durch die Aufzeichnung bzw. synthetische Herleitung der rechtsthorakalen anterioren Ableitungen (V3R-V6R), durch Nutzung künstlicher Intelligenz und simultane Kombination mehrerer EKG-Parameter möglich sein.^{212,229,306-311} Insgesamt scheint es aber so, dass zwar nicht alle PH-Patienten alleinig mittels EKG erkannt bzw. diagnostiziert werden können (zu geringe Sensitivität), es aber stark auf eine PH hindeutet, wenn bestimmte elektrokardiographische Auffälligkeiten vorhanden sind (hoher PPV und hohe Spezifität, d.h. geringe Anzahl an falsch Positiven). Ein sicherer PH-Ausschluss ist mit dem alleinigen EKG aber auch nicht möglich, da das EKG zwar eine hohe Spezifität für die Diagnose einer PH aufweist, d.h. relativ viele richtig Negative bedingt, aber nur einen moderaten NPV aufweist, d.h. ein negatives Ergebnis nicht unbedingt mit der Freiheit von Krankheit gleichzustellen ist, da relativ viele falsch Negative bei geringer Sensitivität entstehen. Aus diesen Gründen ist es (aktuell noch) schwierig für das alleinige EKG mehr als nur eine unterstützende Rolle in der Diagnosestellung bzw. dem Ausschluss einer PH (bzw. CTEPH) einzunehmen.²³¹ Klok et al. beobachteten allerdings, dass ein diagnostisches Modell bestehend aus EKG-Parametern und NT-pro-BNP-Werten selbst bei hohen, hypothetischen Prävalenzen einer CTEPH nach LAE von bis zu 10% einen sehr hohen NPV (99%, 95% CI: 97-100%) aufwies. So konnte zwar bei einem negativen Testergebnis (unauffällige EKG-Kriterien und NT-pro-BNP-Werte) eine CTEPH sicher ausgeschlossen werden, allerdings war die Spezifität zu gering (65%, viele falsch Positive), um eine CTEPH trotz der relativ hohen Sensitivität (94%) ohne weitere Tests sicher zu diagnostizieren.²²⁹ Für eine Erweiterung dieses Modells, dem In-Shape-II-Algorithmus, bestehend aus klinischen Informationen („CTEPH prediction score“ und/oder passende Symptome), den

“CTEPH rule-out criteria” (EKG-Daten und NT-pro-BNP-Werte) und ggf. der Echokardiographie ließ sich in einer multizentrischen Studie eine Sensitivität von 85% bzw. 92% (12 von 13 CTEPH-Patienten erkannt, davon allerdings einer nachträglich) und Spezifität von 83% (Echokardiographie und ggf. weitere diagnostische Tests bei 69 von 81 der nicht CTEPH-Patienten) bzw. 96% (nur 395 von 411 der nicht CTEPH-Patienten wiesen keine auffällige Echokardiographie auf) berechnen.³² In Verbindung mit anderen Untersuchungsmethoden scheint sich das EKG also doch zur Diagnose oder zum Ausschluss einer PH bzw. CTEPH zu eignen. DuBrock et al. entwickelten ein „deep learning“ Modell zur Identifizierung von Patienten mit „wahrscheinlicher“ PH (mPAP > 20 mmHg bestätigt im RHC oder Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) > 3,4 m/s in der Echokardiographie) und schlossen 313.228 Patienten ein, davon 52.202 bzw. 16,7% mit „wahrscheinlicher“ PH. Insgesamt konnte das Modell eine „wahrscheinliche“ PH zum Diagnosezeitpunkt bzw. sogar 6-18 Monate vor Diagnose mit einer Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und AUC von 82-86% bzw. 69-71%, 77-84%, 10-13% bzw. 9-11%, 99% und 0,88-0,92 bzw. 0,81-0,86 erkennen. Allerdings war nur bei 36,4% bzw. 1,6% der Patienten die PH mittels RHC diagnostiziert oder ausgeschlossen worden.³¹⁰ Somit könnte in der Studie von DuBrock et al. die diagnostische Genauigkeit überschätzt worden sein und viele falsch Positive (d.h. TRV > 3,4 m/s, aber keine PH im RHC), sowie viele falsch Negative (d.h. TRV < 2,8 m/s, aber PH im RHC) übersehen worden sein, da die Echokardiographie in Meta-Analysen nur eine Sensitivität und Spezifität von 83-85% bzw. 72-74% zur PH-Diagnose aufweist. Allerdings entsprach die diagnostische Genauigkeit des „deep learning“ Modells somit in etwa der der Echokardiographie.^{304,305,310} Aras et al. verfolgten einen sehr ähnlichen Ansatz bei 24.470 Patienten, davon waren 5016 bzw. 20,5 % PH-Patienten. Deren Testkohorte erreichte eine ähnliche Sensitivität, Spezifität und AUC von 79%, 84% und 0,89 zur Erkennung einer PH.³⁰⁹ Das EKG könnte somit möglicherweise besser und früher Hinweise auf eine PH anzeigen, als ein Arzt die PH in der klinischen Routine vermutet und so zu einer früheren weiteren Abklärung bzw. weiteren diagnostischen Tests (z.B. Echokardiographie und RHC) und somit früheren Diagnose führen.^{231,309,310} Da die Diagnose einer PH mit einer relevanten Verzögerung gestellt wird (bei CTEPH: 10-15 Monate) und nicht jeder Kardiologe bzw. Pneumologe an die PH als Differenzialdiagnose denkt, wäre die Etablierung einer automatischen EKG-Interpretation mittels künstlicher Intelligenz sinnvoll, gegebenenfalls unter Einbezug weiterer, optionaler klinischer und/oder laborchemischer Variablen (bspw. Dyspnoe-Symptomatik und NT-pro-BNP-Werte), welche dem anwendenden Arzt bei entsprechend hoher PH-Wahrscheinlichkeit zu einer weiteren Abklärung raten könnte.^{18,21-24,309-311} Dieses Einsatzgebiet sollte durch weitere, multizentrische Studien erforscht und validiert werden.

Des Weiteren waren elektrokardiographische Parameter in vorangegangenen Studien in der Lage, als Prädiktoren bestimmte mPAP-Werte und damit die hämodynamische Schwere einer PH anzuzeigen.²³¹⁻²³⁵ Eine Ablösung des RHC als Goldstandard zur Bestimmung der kardiopulmonalen Hämodynamik wäre in Hinblick auf Invasivität, Kosten und Personalaufwand des RHC zwar wünschenswert, ist aber aufgrund der Stärke (r-Werte von 0,005-0,788 für Korrelationen von elektrokardiographischen Parametern mit dem mPAP, meist $r < 0,5$, vor allem bei größeren Stichproben) der vorhandenen Korrelationen zwischen elektrokardiographischen und hämodynamischen Parametern keinesfalls realistisch.^{232,235-240,243,244,253,259,263,264,271,285-287}

Zudem wurde einigen elektrokardiographischen Parametern (z.B. Herzfrequenz, qR-Konfiguration in V1, P-Amplitude in II, QRS-Dauer bzw. -Achse, QTc-Zeit, R- bzw. S-Amplituden in bestimmten Ableitungen (z.B. R in V1 oder aVR und S in V5), „R V1 + S V5/6“, T-Negativierungen) nachgewiesen, dass sie der Risikostratifizierung und Bestimmung der Prognose bzw. des Letalitätsrisikos dienen können.^{222,223,235,236,238,242,247-257} Der Hauptparameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ stellte sich diesbezüglich als potenziell hilfreich heraus. Dieser könnte möglicherweise eine (auch nach BPA persistierende) hämodynamisch schwerwiegendere CTEPH mit erhöhter Letalität und Therapiebedürftigkeit anzeigen.^{23,219} Es ist zwar nicht zu erwarten, dass einzelne elektrokardiographische Parameter etablierte Prognosemodelle wie beispielsweise das REVEAL-, ESC/ERS 2022-, COMPERA 3-strata- oder 4-strata-Modell zur Risikostratifizierung der PAH, welche sich kürzlich auch für die CTEPH als nützlich erwiesen haben, ablösen werden.^{312,313} Es könnte aber möglicherweise sinnvoll sein, elektrokardiographische Parameter in bestehende Modelle zu integrieren, da sie potenziell nützliche Informationen liefern können und viele Bestandteile der bestehenden Modelle im Gegensatz zum EKG nicht ubiquitär verfügbar (z.B. CMR, CPET) oder nicht günstig und leicht durchführbar (z.B. CMR, CPET) bzw. invasiv (z.B. RHC) sind. Auch auf diesem Gebiet werden weitere Studien benötigt. In Tabelle 16 sind ausgewählte elektrokardiographische Parameter mit prognostischer Bedeutung aus weiteren Studien zur PH dargestellt.

Tabelle 16 Ausgewählte elektrokardiographische Parameter mit prognostischer Bedeutung

	OR bzw. HR	95% CI	p	Quelle
QRS-Achse > 90°	10,36 (HR)	4,90-21,93	$p < 0,001$	256
Amplitude P-Welle in II (pro mV)	1,56-3,06 (HR)	1,04-6,86	$p = 0,006-0,033$	251,253
Amplitude P-Welle in II > 0,25 mV	2,77 (HR)	1,03-7,45	$p = 0,043$	251
T-Welle negativ in V1-V5/V6	2,47 (OR)	1,16-5,30	$p = 0,02$	242
QTc-Zeit ≥ 480 ms	3,09 (HR)	1,14-8,38	$p = 0,022$	223
qR-Muster in V1	3,06-3,55 (HR)	1,21-9,82	$p = 0,015-0,02$	247,251

QRS-Zeit > 120 ms	2,5-2,6 (HR)	1,01-6,71	$p = 0,024$ bzw. nicht angegeben	250,254
QRS-Zeit (pro ms)	1,02 (HR)	1,01-1,04	$p = 0,01$	247
Herzfrequenz (pro 10 Schläge pro Minute)	1,24-1,76 (HR)	1,07-2,18	$p < 0,001 - p = 0,0035$	222,248
Supraventrikuläre Arrhythmien	2,3 (HR)	1,3-6,0	$p = 0,006$	221

Legende: 95% CI: 95% Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio, OR: Odds Ratio

Über eine Schätzung des mPAPs bzw. der Veränderung des mPAPs und den Hinweis auf ein therapeutisch induziertes, reverses kardiales Remodeling, könnte das EKG weiterhin bei der Kontrolle der Therapieeffektivität (z.B. zwischen einzelnen BPA-Sitzungen, nach PEA oder unter laufender medikamentöser PAH- bzw. CTEPH-Therapie) sowie durch Anzeigen eines (anhaltend) bestehenden Therapiebedarfs nützlich sein.^{155,232,237-246,314} Die wichtigsten Modalitäten um die Therapieeffektivität und den weiteren Therapiebedarf eines PH-Patienten abzuschätzen, bleiben mit Sicherheit die klinische Symptomatik (Anamnese und körperliche Untersuchung), die invasive Messung der kardiopulmonalen Hämodynamik (RHC) und die kardiale Morphologie (Echokardiographie und ggf. CMR). Das EKG könnte aber, ähnlich wie bei der Risikostratifizierung, auch hier eine ergänzende Rolle spielen. Um diese Rolle zu definieren werden allerdings weitere Studien in Zukunft benötigt.

Da etwa 2-3% der LAE-Überlebenden eine CTEPH entwickeln, stellt die CTEPH-Früherkennung ein weiteres potenzielles Einsatzgebiet des EKGs dar.^{29-39,85} So könnte möglicherweise die Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung verkürzt werden, welche aktuell 10-15 Monate beträgt, denn es scheint so, dass die meisten CTEPH-Patienten bereits in weniger als 12 Monaten nach Diagnose der vorangegangenen LAE entdeckt werden könnten. So könnte die CTEPH in einem früheren Stadium mit einer weniger stark beeinträchtigten kardiopulmonalen Hämodynamik und einer geringeren Symptomlast diagnostiziert werden und so die Prognose verbessert werden.^{21-24,30-32,34,35,38,84,315} Erste Versuche zur Früherkennung der CTEPH mit ermutigenden Ergebnissen wurden bereits unternommen.^{30,32,37,85,316} Von den Modellen, welche das EKG einbeziehen, scheint derzeit der In-Shape-II-Algorithmus am vielversprechendsten zu sein: bei klinischen Hinweisen und/oder einer hohen CTEPH-Wahrscheinlichkeit (Symptome bzw. „CTEPH prediction score“) wurden die „CTEPH rule-out criteria“ (EKG-Kriterien und NT-pro-BNP-Werte) angewendet. Bestand der CTEPH-Verdacht fort, wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Insgesamt schlossen Boon et al. 424 Patienten ein. Eine CTEPH wurde bei 81% der Patienten ohne eine Echokardiographie zu benötigen ausgeschlossen (19% wurden zur Echokardiographie überwiesen). Insgesamt 85% bzw. 92% der CTEPH-Patienten konnten nach Durchführung einer Echokardiographie und weiterer, sich daran anschließender, diagnostischer

Verfahren erkannt werden (Sensitivität, 1 Patient nachträglich erkannt). Bei den nicht CTEPH-Patienten wurden richtigerweise 83% nicht einer weiteren diagnostischen Abklärung unterzogen (Echokardiographie und weiteren diagnostischen Tests), und 96% der nicht CTEPH-Patienten wiesen kein auffälliges Echokardiogramm auf (Spezifität).³² Eine dem In-Shape-II-Algorithmus vorgeschaltete radiologische Analyse des CTPA-Bildes der Index-LAE bezüglich sechs typischer CTEPH-Zeichen könnte die diagnostische Genauigkeit des Algorithmus zusätzlich erhöhen (In-Shape-IV-Algorithmus, Versagen des Diagnosealgorithmus: 0 vs. 0,29% der Patienten), bei einer nur geringfügig erhöhten Rate an durchgeführten Echokardiographien (20 vs. 19%).³¹⁷ Basierend auf eigenen klinischen Erfahrungswerten liegt dem für die LAE-Nachsorge zuständigen Arzt allerdings nicht immer das CTPA-Bild der Index-LAE vor bzw. wird die CTPA nicht in jedem Krankenhaus bei allen LAE-Patienten auf CTEPH-Zeichen untersucht, was diesen Algorithmus in der Praxis teilweise unpraktikabel macht. Somit bleibt die optimale Form der CTEPH-Früherkennung noch Gegenstand aktueller Forschung, das EKG scheint aber mindestens ein sinnvoller Baustein derer zu sein.

4.7 Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Arbeit grenzt sich zu den wenigen bereits erfolgten Studien zu elektrokardiographischen Pathologien bei CTEPH-Patienten und deren Veränderung nach BPA durch einen erheblich größeren Stichprobenumfang ($n = 150$ vs. $n = 17-61$) und eine deutlich umfangreichere Variablenauswahl ab.^{232,237,240,241,258,259} Zudem ist dies die erste Arbeit, welche Unterschiede in elektrokardiographischen Pathologien und deren Prävalenz in verschiedenen Subgruppen der residuellen bzw. „geheilten“ CTEPH (nach der zum Studienzeitpunkt und aktuell gültigen CTEPH-Definition) vor und nach BPA bewertet. Des Weiteren konnten Ergebnisse einer bis dato in ihrem Umfang einzigartigen Korrelationsanalyse von elektrokardiographischen und hämodynamischen Parametern bei CTEPH-Patienten präsentiert werden.

Die vorliegende Studie weist allerdings auch einige Limitationen auf. Zum einen wurde sie als unizentrische, retrospektive Längsschnittstudie durchgeführt, daher kann ein möglicher Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Zwar wurde mit 150 Patienten eine akzeptable Anzahl an Patienten für eine seltene Erkrankung wie die CTEPH (Prävalenz: ca. 3-4 pro 100.000 Erwachsene) eingeschlossen⁷, für belastbarere Aussagen bräuchte es allerdings eine noch größere Patientenzahl und einen multizentrischen Ansatz. Zudem bestanden die Subgruppen teilweise aus relativ wenigen Patienten (103, 25 bzw. 19 Patienten), wodurch beispielsweise die Stärke einzelner Korrelationen möglicherweise überschätzt wurde. Eine weitere Limitation ist die relativ kurze Nachbeobachtungsdauer von 6 Monaten nach BPA. So konnte nicht beurteilt werden, ob die

elektrokardiographischen Veränderungen dauerhaft und nachhaltig bzw. ein potenzielles reverses kardiales Remodeling bereits vollständig abgeschlossen war bzw. waren. Zudem wurden die elektrokardiographisch sichtbaren Veränderungen nicht mit der kardialen Morphologie und Funktion über eine kardiale Bildgebung (Echokardiographie oder CMR) verglichen. Weiterhin wurde bei der Auswertung der erhobenen Daten auf Patientendaten z.B. in Form von Vorerkrankungen, Krankheitsdauer, Dauer von Diagnose bis Therapie und simultaner oder sequentieller pharmakologischer Therapie verzichtet. Dies stellt eine Limitation dar, da Bossone et al. beobachteten, dass klinische Informationen die Auswertung von EKGs hinsichtlich Zeichen der Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und -dilatation optimieren können.³⁰⁰ Zudem könnte die Krankheitsdauer, die Dauer von Diagnose bis Therapie oder eine PH-Medikation vor, während und/oder nach erfolgter BPA die (elektrokardiographischen) Ergebnisse beeinflusst haben. Außerdem ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie nur spontane 12-Kanal-EKGs aufgezeichnet wurden, welche eine Beurteilung der elektrischen Herzvorgänge nur in einem sehr limitierten Zeitraum zulassen. So hätten also beispielsweise paroxysmale Herzrhythmusstörungen übersehen werden können. Des Weiteren ist ein Teil der ausgewerteten elektrokardiographischen Parameter für den Einsatz im klinischen Alltag eher weniger geeignet, vor allem bei Kombination mehrerer, komplexer Parameter. Zudem sind einige der elektrokardiographischen Pathologien und Veränderungen nach BPA auch von Experten nicht immer eindeutig zu interpretieren.

Abschließend gilt es das Vorliegen der drei wissenschaftlichen Hauptgütekriterien – Objektivität, Reliabilität und Validität – zu diskutieren. Insgesamt war die vorliegende Studie aus mehreren Gründen objektiv: zum einen war ein hohes Maß an Durchführungsobjektivität gegeben, da in der Kerckhoff-Klinik sowohl der RHC, als auch die BPA nach standardisierten Protokollen durchgeführt werden. Zum anderen war ein relativ hohes Maß an Auswertungs- und Interpretationsobjektivität gegeben, da viele der elektrokardiographischen Parameter eindeutige und standardisierte Definitionen besitzen, welche wenig bis keinen Raum zur subjektiven Aus- und Bewertung, sowie Interpretation offen ließen.²²⁴

Das Ausmaß der Reliabilität in der vorliegenden Studie ist mit Sicherheit zu diskutieren, möglicherweise eingeschränkt und nicht abschließend beurteilbar, da bei der Durchführung des EKGs und des RHCs keine Testung der Interraterreliabilität (nur ein Auswerter der EKGs, wenig Interpretationsspielraum beim RHC) oder Re-Test-Reliabilität (unzumutbar für Patienten bei invasiven Untersuchungen wie dem RHC, zu zeitaufwändig im klinischen Alltag bei EKGs) stattfand. Obwohl Klok et al. beschrieben, dass das Interobserver-Agreement bei der Beurteilung von elektrokardiographischen Pathologien bei CTEPH-Patienten hoch sein kann (Cohen's Kappa:

0,97), liegt mit Sicherheit im klinischen Alltag, vor allem bei Nicht-Experten, keine perfekte Interraterreliabilität vor.²³⁰ Zum anderen muss eine weitere Einschränkung der Messgenauigkeit diskutiert werden, die sich zwangsläufig bei Nutzung des EKGs ergibt: Die akkurate elektrokardiographische Messung ist nämlich in hohem Maße abhängig von der Positionierung der EKG-Elektroden auf dem Körper der Patienten. Eine unterschiedliche Platzierung der Elektroden in der BLU bzw. FUU bei den einzelnen Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Auch hier wurde weder eine Testung der Re-Test-Reliabilität durchgeführt (zu zeitaufwändig im klinischen Alltag) noch auf Unterschiede bei Durchführung durch zwei verschiedene Personen getestet. Allerdings beschreibt die Literatur eine große Diskrepanz bei der Identifizierung der korrekten Elektrodenpositionen, vor allem in den (lateralen) Brustwandableitungen und bei Frauen.³¹⁸⁻³²¹ Zur Eichung der Geräte kann auch keine Stellung genommen werden.

Die Validität der vorliegenden Studie zu bewerten ist aus mehreren Gründen komplex: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, darzustellen, dass elektrokardiographische Pathologien bei CTEPH-Patienten vorhanden und nach effektiver BPA in geringerer Prävalenz detektierbar sind. Zudem wurde angenommen, dass elektrokardiographische und hämodynamische Parameter bei CTEPH-Patienten miteinander korrelieren. Zu beantworten, ob die verwendeten elektrokardiographischen Parameter nun das messen bzw. darstellen, was sie messen bzw. darstellen sollen, ist durch das vorliegende Studiendesign schwierig. Denn wenn man davon ausgeht, dass elektrokardiographische Pathologien beispielsweise die kardiopulmonale Hämodynamik abbilden sollen, muss man konstatieren, dass sie dies nur eingeschränkt können. Der Korrelationskoeffizient der stärksten Korrelation von einem elektrokardiographischen Parameter („R V1, V2 + S I, V6 - S V1“ bzw. R-Amplitude in V1) mit dem mPAP bzw. PVR lag nämlich in der BLU lediglich bei $r = 0,524$ bzw. $r = 0,522$ (beide $p < 0,001$). Die Frage, ob bestimmte elektrokardiographische Parameter in der Lage sind zu messen bzw. zu diagnostizieren, ob eine PH vorhanden ist, kann aus dem vorliegenden Studiendesign nicht abgeleitet werden, da keine Kontrollgruppe in die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurde. Allerdings schlussfolgerte eine deutsche Studie, welche je 100 PAH- und CTEPH-Patienten, sowie 100 nicht-PH-Patienten einschloss, dass sich elektrokardiographische Parameter eher dazu eignen Hinweise auf eine PH zu liefern, als sie reliabel zu diagnostizieren oder auszuschließen. Einige elektrokardiographische Parameter mit neuen, optimierten Grenzwerte könnten sich allerdings dazu eignen, eine PH mit ähnlicher diagnostischer Genauigkeit zu detektieren wie die Echokardiographie.²³¹ Des Weiteren könnte davon ausgegangen werden, dass die elektrokardiographischen Parameter abbilden, ob eine rechtsventrikuläre Belastung, -hypertrophie oder -dilatation vorlag. Auch dies konnte aus dem

vorliegenden Studiendesgin nicht abgeleitet werden, da die elektrokardiographischen Resultate nicht mit den Ergebnissen einer kardialen Bildgebung (Goldstandard: CMR oder Echokardiographie) verglichen wurden. Insgesamt erscheint die interne Validität in der vorliegenden Studie akzeptabel hoch. Allerdings könnten einige potenzielle Störfaktoren vorliegen, welche neben der unabhängigen Variable (CTEPH) die Veränderungen der abhängigen Variable (elektrokardiographische Veränderungen) erklären könnten. Einige der „PH-typischen“ elektrokardiographischen Veränderungen können nämlich auch bei anderen Erkrankungen ohne PH auftreten (z.B. Trikuspidalinsuffizienz und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie).^{266,322,323} Etwaige Komorbiditäten wurden zwar nicht abgefragt, allerdings treten typische elektrokardiographische Veränderungen der PH bei nicht-PH-Patienten und reliablen elektrokardiographischen Parametern zur Diagnose einer PH relativ selten auf (<5-10%, hohe Spezifität). Zudem wurden bereits EKG-Muster, die zwischen isolierter Trikuspidalinsuffizienz ohne PH und sekundärer Trikuspidalinsuffizienz mit PH unterscheiden können, entdeckt.^{231,261,266} Insgesamt lässt sich aber vermuten, dass die unabhängige Variable (CTEPH) die abhängige (elektrokardiographische Pathologien) zu weiten Teilen erklärt. Zu guter Letzt bleibt die Frage, ob die Studie repräsentativ ist und somit auf die Grundgesamtheit aller PH- bzw. CTEPH-Patienten übertragbar ist (externe Validität). Die Kohorte der vorliegenden Studie wies ein ähnliches Alter und Geschlechterverhältnis wie Kohorten in westlichen CTEPH-Registerstudien auf.²¹⁻²³ Zudem bestätigt die vorliegende Arbeit die Ergebnisse vorheriger Studien, wie bereits in der Diskussion ausführlich dargelegt wurde. Zwar wurden in verschiedenen Studien nicht immer gleiche Häufigkeiten und gleiche absolute Werte der elektrokardiographischen Parameter gefunden, allerdings lagen auch Kohorten mit unterschiedlich stark affektierter kardiopulmonaler Hämodynamik vor.

Insgesamt scheint es so, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie – unter Berücksichtigung des Einflusses der hämodynamischen Schwere der CTEPH – wahrscheinlich gut auf die Grundgesamtheit der CTEPH-Patienten übertragen lassen könnten. Schlussendlich beschränkte sich die Analyse allerdings auf eine spezielle Unterform der PH (CTEPH) und eine spezifische PH-Therapie (BPA). Ob die Ergebnisse auf alle PH-Gruppen und alle PH-Therapien übertragbar ist, bleibt unklar.

5. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit dargelegt, dass charakteristische elektrokardiographische Zeichen der Rechtsherzbelastung, -hypertrophie und -dilatation bei CTEPH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose zu beobachten sind und nach hämodynamisch erfolgreicher BPA rückläufig sind. Die Prävalenz elektrokardiographischer Pathologien, sowohl vor, als auch nach BPA variierte zwischen den einzelnen Parametern und Patienten deutlich. Selten konnten hochprävalente elektrokardiographische Pathologien nachgewiesen werden. Zudem konnten zwar zahlreiche, meist aber nur schwache Korrelationen ($r = 0,30-0,49$), zwischen elektrokardiographischen und hämodynamischen Parametern detektiert werden.

Bei Analyse der elektrokardiographischen Hauptparameter stach "R V1, V2 + S I, aVL - S V1" heraus. Dieser Hauptparameter korrelierte mit mPAP und PVR (r -Werte: $0,372-0,519$, $p < 0,001$). In separaten, erweiterten Auswertungen schien dieser in der Lage zu sein bei der Diagnosestellung der CTEPH behilflich zu sein, eine hämodynamische Verbesserung nach BPA anzeigen zu können und den mPAP bzw. PVR abschätzen zu können. Zudem könnte dieser Hauptparameter möglicherweise eine (persistierend) schwerere CTEPH mit erhöhter Letalität und erhöhtem Therapiebedarf vorhersagen.

Bei Analyse der Subgruppen konnte beobachtet werden, dass elektrokardiographische Pathologien bei hämodynamisch schwerer PH stärker ausgeprägt und häufiger zu beobachten waren und bei Patienten mit milder CTEPH oder CTEPD without PH teilweise gänzlich unauffällige EKGs vorlagen.

Da das alleinige EKG eine CTEPH nicht sicher diagnostizieren oder ausschließen kann, nimmt es aktuell nur eine unterstützende Rolle bei der Diagnosestellung der CTEPH ein. Weitere Einsatzgebiete wie die Vorhersage der kardiopulmonalen Hämodynamik, die Kontrolle der Therapieeffektivität, die Unterstützung beim Treffen von Therapieentscheidungen, die Risikostratifizierung und die CTEPH-Früherkennung könnten durch das EKG potenziell abgedeckt werden, bedürfen aber weiterer Forschung.

Zusammenfassung

Einleitung: Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist der wichtigste Vertreter der Gruppe 4 der pulmonalen Hypertonie und tritt bei etwa 2-3% der Überlebenden einer Lungenembolie als Langzeitfolge auf. Eine der verfügbaren Therapiemöglichkeiten ist die pulmonale Ballonangioplastie (BPA). Die CTEPH kann mit typischen elektrokardiographischen Zeichen einhergehen, welche sich nach BPA bessern können.

Material und Methoden: Die vorliegende Studie schloss von März 2014 bis Oktober 2020 retrospektiv 150 Patienten (53% Frauen, 47% Männer, medianes Alter: 64 Jahre) ein. Alle Patienten erhielten ein 12-Kanal-EKG und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung vor, sowie sechs Monate nach BPA. Hauptziel der Studie war es, die Prävalenz elektrokardiographischer Pathologien bei der CTEPH und deren Veränderung nach BPA darzustellen.

Ergebnisse: Die vorliegende Studie konnte bestätigen, dass typische elektrokardiographische Pathologien der CTEPH beobachtet werden, diese sich nach hämodynamisch erfolgreicher BPA zurückbilden und mit hämodynamischen Parametern korrelieren können. Besonders auffällig war der Hauptparameter "R V1, V2 + S I, aVL - S V1". Er korrelierte mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) und pulmonalvaskulären Widerstand (PVR, r-Werte: 0,372-0,519, $p < 0,001$). Zudem verbesserte sich dieser statistisch signifikant nach BPA (47% vs. 29%, $p < 0,001$). Bei Analyse der Subgruppen war zu beobachten, dass bei einer hämodynamisch schwereren CTEPH häufiger und deutlichere elektrokardiographische Pathologien zu detektieren waren und ein EKG bei Patienten mit milder CTEPH auch vollkommen unauffällig sein konnte.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit der aktuellen Studienlage überein. Trotz zahlreicher Vorteile kann das EKG aktuell nur Hinweise auf eine CTEPH liefern, da es diesem, vor allem in Anfangsstadien, an Sensitivität mangelt und es allein weder die CTEPH sicher diagnostizieren noch ausschließen kann. Weitere potenzielle Einsatzgebiete wie die Vorhersage der kardiopulmonalen Hämodynamik, die Kontrolle der Therapieeffektivität, die Unterstützung beim Treffen von Therapieentscheidungen, die Risikostratifizierung oder die CTEPH-Früherkennung sowie der Hauptparameter „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ sollten in weiteren Studien genauer erforscht werden.

Summary

Introduction: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is the most important condition of group 4 pulmonary hypertension and occurs as a long-term sequela in around 2-3% of pulmonary embolism survivors. Balloon pulmonary angioplasty (BPA) is one of the treatment options available. CTEPH may cause typical electrocardiographic changes, which can improve after BPA.

Material and methods: The present study retrospectively included 150 patients (53% women, 47% men, median age: 64 years) from March 2014 to October 2020. All patients underwent a 12-lead ECG and a right heart catheterisation before and six months after BPA. The main aim of the study was to investigate the prevalence of electrocardiographic CTEPH signs and their change after BPA.

Results: The present study confirmed that characteristic electrocardiographic CTEPH signs can be observed, that they can regress after haemodynamically successful BPA and may correlate with haemodynamic parameters. The main parameter 'R V1, V2 + S I, aVL - S V1' was particularly striking. It correlated with the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR, r values: 0.372-0.519, $p < 0.001$). Moreover, 'R V1, V2 + S I, aVL - S V1' improved statistically significantly after BPA (47% vs. 29%, $p < 0.001$). In the subgroup analysis, more severe electrocardiographic CTEPH signs were detected more frequent in patients with haemodynamically more severe disease. However, the ECG could also be completely normal in patients with mild CTEPH.

Conclusions: The findings of the present study are consistent with the current literature. Despite numerous advantages, the ECG is currently only able to hint CTEPH, as it lacks sensitivity, especially in the early stages, and cannot reliably diagnose or rule out CTEPH alone. Further potential applications such as the prediction of cardiopulmonary haemodynamics, monitoring of therapeutic effectiveness, support of treatment decisions, risk stratification or early detection of CTEPH as well as the main parameter 'R V1, V2 + S I, aVL - S V1' should be investigated in more detail.

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Fläche unter der Kurve
BLU	Baseline-Untersuchung
BNP	Brain natriuretic peptide
BPA	Pulmonale Ballonangioplastie
BVH	Biventrikuläre Hypertrophie
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest
CTED	Chronisch thromboembolische Erkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTEPD without PH	Chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung ohne pulmonale Hypertonie
CTPA	Computertomographische Pulmonalisangiographie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FUU	Follow-Up-Untersuchung
HR	Hazard Ratio
HZV	Herzzeitvolumen
LAE	Lungenarterienembolie
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativ prädiktiver Wert
nsVT	Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie
NT-pro-BNP	N-terminal-pro-Brain natriuretic peptide
OR	Odds Ratio
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PPV	Positiv prädiktiver Wert

PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP	Rechtsatrialer Druck
RHC	Rechtsherzkatheter
RVH	Rechtsventrikuläre Hypertrophie
SLI	Sokolow-Lyon-Index
TRV	Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO-FC	World Health Organisation Funktionsklasse
WU	Wood Einheiten
95% CI	95% Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Basaler Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (S. 7)
- Abbildung 2** Behandlungsalgorithmus der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (S. 8)
- Abbildung 3** Pulmonale Endarteriektomie (S. 9)
- Abbildung 4** Pulmonale Ballonangioplastie (S. 11)
- Abbildung 5** Brustwandableitungen nach Wilson (S. 13)
- Abbildung 6** Ein Auszug elektrokardiographischer Kriterien der Rechtsherzbelastung (S. 14)
- Abbildung 7** Patientenbeispiel: Rechtstyp (S. 26)
- Abbildung 8** Patientenbeispiel: überdrehter Rechtstyp (S. 26)
- Abbildung 9** Patientenbeispiel: SIQIII-Typ (S. 27)
- Abbildung 10** Patientenbeispiel: SISIISIII-Typ (S. 27)
- Abbildung 11** Patientenbeispiel: P dextroatriale (S. 28)
- Abbildung 12** Patientenbeispiel: qR-Konfiguration in Ableitung V1 (S. 31)
- Abbildung 13** Patientenbeispiel: T-Wellen-Negativierungen in V1-V5 (S. 32)
- Abbildung 14** Charakteristische elektrokardiographische Zeichen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie – ein Patientenbeispiel (Extremitätenableitungen) (S. 35)
- Abbildung 15** Charakteristische elektrokardiographische Zeichen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie – ein Patientenbeispiel (Brustwandableitungen) (S. 36)
- Abbildung 16** Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Extremitätenableitungen) (S. 38)
- Abbildung 17** Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Brustwandableitungen) (S. 39)
- Abbildung 18** Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Extremitätenableitungen) (S. 40)
- Abbildung 19** Elektrokardiographische Veränderungen bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach pulmonaler Ballonangioplastie – ein Patientenbeispiel (Brustwandableitungen) (S. 41)
- Abbildung 20** Korrelation des Hauptparameters „R V1, V2 + S I, aVL - S V1“ mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck und dem pulmonalvaskulären Widerstand in der Baseline-Untersuchung der Gesamtkohorte (S. 42)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (S. 2)
Tabelle 2	Patientencharakteristika der Gesamtkohorte (S. 23)
Tabelle 3	Hämodynamische Daten der Gesamtkohorte (S. 23)
Tabelle 4	Elektrokardiographische Hauptparameter in der Gesamtkohorte (S. 25)
Tabelle 5	Elektrische Herzachse in der Gesamtkohorte (S. 25)
Tabelle 6	Atriale elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte (S. 29)
Tabelle 7	Ventrikuläre elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte (S. 30-31)
Tabelle 8	Elektrokardiographische Parameter der Erregungsrückbildung in der Gesamtkohorte (S. 32-33)
Tabelle 9	Weitere elektrokardiographische Parameter in der Gesamtkohorte (S. 33-34)
Tabelle 10	Korrelationen der Gesamtkohorte in der Baseline-Untersuchung (S. 43)
Tabelle 11	Korrelationen der Gesamtkohorte in der Follow-Up-Untersuchung (S. 44)
Tabelle 12	Korrelationen der Delta-Werte der Gesamtkohorte (S. 45)
Tabelle 13	Prävalenz der elektrokardiographischen Hauptparameter in der vorliegenden Studie und in weiteren Studien zur pulmonalen Hypertonie (S. 56)
Tabelle 14	Prävalenz weiterer relevanter elektrokardiographischer Parameter in der vorliegenden Studie und in weiteren Studien zur pulmonalen Hypertonie (S. 64)
Tabelle 15	Prävalenz weiterer elektrokardiographischer Parameter in der vorliegenden Studie und in weiteren Studien zur pulmonalen Hypertonie (S. 70)
Tabelle 16	Ausgewählte elektrokardiographische Parameter mit prognostischer Bedeutung (S. 74-75)
Tabelle A1	Erläuterungen beziehungsweise Anmerkungen zu ausgewählten elektrokardiographischen Parametern (S. 109)
Tabelle A2	Patientencharakteristika der Subgruppen (S. 110)
Tabelle A3	Hämodynamische Daten der Subgruppen (S. 111)
Tabelle A4	Elektrokardiographische Hauptparameter in den Subgruppen (S. 112)
Tabelle A5	Elektrische Herzachse in den Subgruppen (S. 113)
Tabelle A6	Atriale elektrokardiographische Parameter in den Subgruppen (S. 114-115)
Tabelle A7	Ventrikuläre elektrokardiographische Parameter in den Subgruppen (S. 116-120)
Tabelle A8	Elektrokardiographische Parameter der Erregungsrückbildung in den Subgruppen (S. 121-122)
Tabelle A9	Weitere elektrokardiographische Parameter in den Subgruppen (S. 123-124)

Tabelle A10	Korrelationen in der Baseline-Untersuchung der Subgruppen (S. 125-127)
Tabelle A11	Korrelationen in der Follow-Up-Untersuchung der Subgruppen (S. 128-129)
Tabelle A12	Korrelationen der Delta-Werte der Subgruppen (S. 130-132)

Referenzen*

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618–731.
2. Hatano S, Strasser T, eds. Primary pulmonary hypertension, Report on a WHO meeting, Geneva, 15 - 17 October 1973. Geneva: World Health Organization, 1975.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal* 2009;34:888–94.
4. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal* 2019;53.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019;53.
6. Ley L, Grimminger F, Richter M, Tello K, Ghofrani A, Bandorski D. The Early Detection of Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2023;(Forthcoming).
7. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulmonary circulation* 2021;11:2045894020977300.
8. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, Marco T de, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942–54.
9. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4:306–22.
10. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–8.
11. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:290–9.
12. Zhang L, Liu Y, Zhao S, et al. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:1365–79.
13. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2024.
14. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018;107:548–53.
15. Guth S, Wiedenroth CB, Prüfer D, Mayer E. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 2020;34:79–86.
16. Hobohm L, Paschke LM, Farmakis IT, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: data from a practice-based longitudinal cohort. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2024.
17. Cirulis MM, Knox DB, Stoddard GJ, et al. The CTEPH Trajectories Study: Assessment of Follow-Up after Acute Pulmonary Embolism to Identify Missed Opportunities for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Diagnosis. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:1428–32.

18. Belen E de, McConnell JW, Elwing JM, et al. Gaps in the Care of Pulmonary Hypertension: A Cross-Sectional Patient Simulation Study Among Practicing Cardiologists and Pulmonologists. *Journal of the American Heart Association* 2023;12:e026413.
19. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev* 2017;26.
20. Ende-Verhaar YM, van den Hout WB, Bogaard HJ, et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2018;16:2168–74.
21. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–81.
22. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2016;133:859–71.
23. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res* 2021;7.
24. Kerr KM, Elliott CG, Chin K, et al. Results From the United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Enrollment Characteristics and 1-Year Follow-up. *Chest* 2021;160:1822–31.
25. Kopeć G, Dzikowska-Diduch O, Mroczek E, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the era of modern therapeutic approaches: data from the Polish multicenter registry (BNP-PL). *Ther Adv Chronic Dis* 2021;12:20406223211002961.
26. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
27. Cimini LA, Luijten D, Barco S, et al. Pulmonary perfusion defects or residual vascular obstruction and persistent symptoms after pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res* 2024;10.
28. Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006;129:192–7.
29. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *European Respiratory Journal* 2017;49.
30. Valerio L, Mavromanoli AC, Barco S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J* 2022;43:3387–98.
31. Khandhar S, Jaber W, Bunte MC, et al. Longer-Term Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: 6-Month FLASH Registry Results. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions* 2023;2:101000.
32. Boon GJAM, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76:1002–9.

33. Fauché A, Presles E, Sanchez O, et al. Frequency and predictors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first unprovoked pulmonary embolism: Results from PADIS studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2022;20:2850–61.
34. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–64.
35. Barco S, Mavromanoli AC, Kreitner K-F, et al. Preexisting Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 2023;163:923–32.
36. Luijten D, Talerico R, Barco S, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: an updated systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2023;62.
37. Otero R, Lobo JL, López R, et al. Feasibility of a screening algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The OSIRIS study. *Thrombosis Research* 2023;228:1–9.
38. Durrington C, Hurdman JA, Elliot CA, et al. Systematic pulmonary embolism follow-up increases diagnostic rates of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and identifies less severe disease: results from the ASPIRE Registry. *European Respiratory Journal* 2024;63.
39. Marin-Romero S, Ballaz-Quincoces A, Gómez-Cuervo C, et al. Symptom-related screening programme for early detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the SYSPPE study. *Thorax* 2024;79:144–52.
40. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10.
41. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation* 2016;133:1761–71.
42. Lai Y, Chen M, Chen M, et al. Gender differences in the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2024;103:e35150.
43. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *European Respiratory Journal* 2012;39:945–55.
44. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G, et al. Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration* 2015;89:127–40.
45. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017;36:957–67.
46. Escribano-Subías P, Del Pozo R, Román-Broto A, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol* 2016;203:938–44.
47. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, et al. Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1122–7.
48. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103:685–92.

49. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna M-R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *European Respiratory Journal* 2014;44:1275–88.
50. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2008;28:678–84.
51. Trudzinski FC, Maßmann A, Wilkens H. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie – aktuelle Diagnostik und Therapie. *Pneumologie* 2019;16:294–302.
52. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93:512–6.
53. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2021;57.
54. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272S:69–78.
55. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571–6.
56. Guignabert C, Aman J, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: current insights and future directions. *European Respiratory Journal* 2024.
57. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *European Respiratory Journal* 2019;53.
58. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e15-e43.
59. Cassady SJ, Ramani GV. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin* 2020;38:243–55.
60. Rana BS, Robinson S, Francis R, et al. Tricuspid regurgitation and the right ventricle in risk stratification and timing of intervention. *Echo Res Pract* 2019;6:R25-R39.
61. Hemnes AR, Celermajer DS, D'Alto M, et al. Pathophysiology of the right ventricle and its pulmonary vascular interaction. *European Respiratory Journal* 2024.
62. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;110:83–91.
63. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372–6.
64. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395–9.
65. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2009;33:325–31.
66. Jaïs X, Ioos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:1031–4.

67. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2009;33:332–8.
68. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:201–6.
69. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2016;14:121–8.
70. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970–5.
71. Eichstaedt CA, Verweyen J, Halank M, et al. Myeloproliferative Diseases as Possible Risk Factor for Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension-A Genetic Study. *Int J Mol Sci* 2020;21.
72. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2018;16:1040–51.
73. Hoepfer MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:73–84.
74. Guth S, Kramm T, Wiedenroth C, Mayer E. Pulmonale Endarteriektomie bei chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2014;28:178–84.
75. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735–43.
76. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605.
77. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019;53.
78. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–75.
79. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007;48:680–4.
80. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459–63.
81. Held M, Grün M, Holl R, et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration* 2014;87:379–87.

82. Held M, Pfeuffer-Jovic E, Wilkens H, et al. Frequency and characterization of CTEPH and CTEPD according to the mPAP threshold 20 mm Hg: Retrospective analysis from data of a prospective PE aftercare program. *Respiratory Medicine* 2023;210:107177.
83. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2024.
84. Held M, Hesse A, Gött F, et al. A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study. *BMC Pulm Med* 2014;14:141.
85. Ende-Verhaar YM, Ruigrok D, Bogaard HJ, et al. Sensitivity of a Simple Noninvasive Screening Algorithm for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. *TH Open* 2018;2:e89-e95.
86. Hobohm L, Schmitt VH, Hahad O, et al. Dyspnoe nach Lungenembolie: Frühe Diagnostik und Therapie senken Mortalität. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2022.
87. Saunders H, Helgeson SA, Abdelrahim A, et al. Comparing Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Patients at a Pulmonary Hypertension Center versus Community Centers. *Diseases* 2022;10.
88. Meyer FJ, Opitz C. Post-Pulmonary Embolism Syndrome: An Update Based on the Revised AWMF-S2k Guideline. *Hamostaseologie* 2024;44:128–34.
89. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Kim NH, Mayer E, Simonneau G. Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine* 2021;177:106293.
90. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019;53.
91. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:916–26.
92. Hoepfer MM. Pulmonary Artery Denervation: The New Kid on the Block? *J Am Coll Cardiol* 2020;76:927–9.
93. Cain MT, Joyce D, Lahr BD, et al. Do Right Heart Hemodynamic Improvements Persist After Pulmonary Thromboendarterectomy? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;34:80–9.
94. Tromeur C, Jais X, Mercier O, et al. Factors predicting outcome after pulmonary endarterectomy. *PLoS One* 2018;13:e0198198.
95. Karyofyllis P, Demerouti E, Giannakoulas G, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Greece: Data from the Hellenic Pulmonary Hypertension Registry. *J Clin Med* 2022;11.
96. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *Eur Heart J* 2017;38:3152–9.
97. Perrot M de, Donahoe L, McRae K, et al. Outcome after pulmonary endarterectomy for segmental chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;164:696-707.e4.

98. Nishihara T, Shimokawahara H, Ogawa A, et al. Comparison of the safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with surgically accessible and inaccessible lesions. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:786–94.
99. Hu S, Tan J-S, Liu S, et al. The long-term survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: experience from a single center in China. *J Thromb Thrombolysis* 2022;53:926–33.
100. Kiely DG, Hamilton N, Wood S, et al. Risk assessment and real-world outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: insights from a UK pulmonary hypertension referral service. *BMJ Open* 2024;14:e080068.
101. Jansa P, Ambrož D, Kuhn M, et al. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the Czech Republic. *Pulmonary circulation* 2022;12:e12038.
102. López-Gude MJ, Blanco I, Benito-Arnáiz V, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the Spanish experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2022;11:151–60.
103. Darocha S, Roik M, Kopeć G, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a multicentre registry. *EuroIntervention* 2022;17:1104–11.
104. Jansa P, Heller S, Svoboda M, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Impact on Clinical and Hemodynamic Parameters, Quality of Life and Risk Profile. *J Clin Med* 2020;9.
105. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–10.
106. Miwa H, Tanabe N, Jujo T, et al. Long-Term Outcome of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension at a Single Japanese Pulmonary Endarterectomy Center. *Circulation Journal* 2018;82:1428–36.
107. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, et al. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. *Circulation* 2024.
108. Skoro-Sajer N, Sheares K, Forfia P, et al. Treatment and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A global cross-sectional scientific survey (CLARITY). *Pulmonary circulation* 2024;14:e12406.
109. Guth S, Wilkens H, Halank M, et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Gruppe 4) [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Pneumologie* 2023;77:937–46.
110. Ishisaka Y, Watanabe A, Takagi H, Steiger D, Kuno T. Anticoagulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2023;231:91–8.
111. Salazar AM, Panama G, Kim AG, Rayamajhi S, Abela GS. Clinical outcomes between direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology* 2024;49:102377.
112. Burmeister C, Ghazaleh S, Beran A, et al. Head-to-head Comparison Between Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists for Chronic Thromboembolic Pulmonary

Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Problems in Cardiology* 2023;48:101232.

113. Barati S, Amini H, Ahmadi ZH, et al. Evaluating the efficacy and safety of rivaroxaban as a warfarin alternative in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients undergoing pulmonary endarterectomy: A randomized clinical trial. *Rev Port Cardiol* 2023;42:139–44.

114. Zhang T, Guo L, Liang S, Liu H. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: First Meta-Analysis of Prospective Studies. *Clin Appl Thromb Hemost* 2024;30:10760296241257931.

115. Hosokawa K, Watanabe H, Taniguchi Y, et al. A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial. *Circulation* 2024;149:406–9.

116. Jain H, Odat RM, Ahmed M, et al. Safety and Outcomes with Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Cardiol Rev* 2024.

117. Benzidia I, Robitaille C, Abualsaud A, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis Research* 2023;229:139–45.

118. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:716–21.

119. Hosokawa K, Abe K, Funakoshi K, et al. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: a Japanese prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2023;21:2151–62.

120. Chong L-T, Hu S, Guo T-T, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: A retrospective cohort study. *Respiratory Medicine* 2024;231:107722.

121. Bunclark K, Newnham M, Chiu Y-D, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020;18:114–22.

122. Jeong I, Alotaibi M, Fernandes TM, et al. Direct oral anticoagulants in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and the presence of recent thrombus during pulmonary endarterectomy. *Pulmonary circulation* 2022;12:e12110.

123. Wu D, Liang H, Kaisaier W, et al. The use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2024.

124. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2019;171:685–94.

125. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365–71.

126. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *The Annals of thoracic surgery* 2012;94:97-103; discussion 103.

127. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2017.

128. Jenkins DP, Tsui SS, Taghavi J, Kaul P, Ali J, Ng C. Pulmonary thromboendarterectomy—the Royal Papworth experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2022;11:128–32.
129. Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:589–93.
130. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Current Problems in Surgery* 2000;37:165–252.
131. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D92-9.
132. Guth S, Mayer E, Prüfer D, Wiedenroth CB. Pulmonary endarterectomy: technique and pitfalls. *Ann Cardiothorac Surg* 2022;11:180–8.
133. Madani MM, Wiedenroth CB, Jenkins DP, Fadel E, Perrot M de. Pulmonary Thromboendarterectomy: The Potentially Curative Treatment of Choice for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *The Annals of thoracic surgery* 2024.
134. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2020;56.
135. Kianzad A, Baccelli A, Braams NJ, et al. Long-term effects of pulmonary endarterectomy on pulmonary hemodynamics, cardiac function, and exercise capacity in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2024;43:580–93.
136. Raguragavan A, Jayabalan D, Dhakal S, Saxena A. A systematic review of the impact of pulmonary thromboendarterectomy on health-related quality of life. *Pulmonary circulation* 2024;14:e12407.
137. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2018;52.
138. Kallonen J, Corbascio M, Rådegran G, Bredin F, Sartipy U. Quality of life and functional status after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Swedish single-center study. *Pulmonary circulation* 2023;13:e12219.
139. Masaki K, Hosokawa K, Funakoshi K, et al. Outcomes of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Endarterectomy. *JACC Asia* 2024;4:577–89.
140. D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:162–8.
141. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:1275–87.
142. Astashchanka A, Kerr KM, Yang JZ, et al. Repeat pulmonary thromboendarterectomy outcomes: A 15-year single-center retrospective review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;166:1512-1519.e2.
143. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, Brusckhe AV. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 1988;94:1249–53.
144. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–3.

145. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–62.
146. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–55.
147. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76:485–8.
148. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2023;44:2659–71.
149. Aggarwal V, Giri J, Visovatti SH, et al. Status and Future Directions for Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease With and Without Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2024;149:e1090-e1107.
150. Kataoka M, Inami T, Kawakami T, Fukuda K, Satoh T. Balloon Pulmonary Angioplasty (Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty) for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Japanese Perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1382–8.
151. Karyofyllis P, Papadopoulou V, Voudris V, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:1–11.
152. Ikeda N. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Interv Ther* 2020;35:130–41.
153. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp J-C, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *European Respiratory Journal* 2017;49.
154. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulmonary circulation* 2018;8:2045893217753122.
155. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *European Respiratory Journal* 2014;43:1394–402.
156. Lloji A, Hooda U, Sreenivasan J, Malekan R, Aronow WS, Lanier GM. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis* 2021;11:330–47.
157. Sato H, Ota H, Sugimura K, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation Journal* 2016;80:1470–7.
158. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, et al. Changes in Right Ventricular Dysfunction After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *American Journal of Cardiology* 2016;118:1081–7.
159. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in Quality of Life and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated With Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circulation Journal* 2017;81:552–7.

160. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019;53.
161. Roller FC, Kriechbaum S, Breithecker A, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol* 2019;29:1565–73.
162. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2016;134:2030–2.
163. Wiedenroth CB, Steinhaus K, Rolf A, et al. Patient-Reported Long-Term Outcome of Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable CTEPH. *Thorac Cardiovasc Surg* 2023.
164. Kennedy MK, Kennedy SA, Tan KT, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2023;46:5–18.
165. Guo Q, Lu L, Jia B, Liu Y. A Meta-analysis Assessing the Efficacy of Balloon Pulmonary Angioplasty in Resolving Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Altern Ther Health Med* 2023;29:444–8.
166. Roller FC, Schüssler A, Hasse A, et al. Effects of BPA on right ventricular mechanical dysfunction in patients with inoperable CTEPH - A cardiac magnetic resonance study. *Eur J Radiol* 2022;147:110111.
167. Atas H, Mutlu B, Akaslan D, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable or Recurrent/Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Single-Centre Initial Experience. *Heart, lung & circulation* 2022;31:520–9.
168. Łabyk A, Krakowian M, Mysiorski Ł, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension - reference center experience. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2024;20:84–8.
169. Bashir R, Noory A, Oliveros E, et al. Refined Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Initial Results of U.S. Regional Program. *JACC Adv* 2023;2.
170. Darocha S, Araszkievicz A, Kurzyna M, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Technically Operable and Technically Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Clin Med* 2021;10.
171. Piliero N, Thony F, Guillien A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation of haemodynamic effects, complication rates and radiation exposure over time. *Arch Cardiovasc Dis* 2022;115:295–304.
172. Kalra R, Duval S, Thenappan T, et al. Comparison of Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Vasodilators for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2020;10:8870.
173. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022;10:949–60.
174. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre,

phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022;10:961–71.

175. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26.

176. Wiedenroth CB, Deissner H, Adameit MS, et al. Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Impact on the outcome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2022;41:1086–94.

177. Dardi F, Rotunno M, Guarino D, et al. Comparison of different treatment strategies in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single centre real-world experience. *International Journal of Cardiology* 2023;391:131333.

178. Staal DP, Hendriks PM, van Thor MCJ, et al. Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evolution of prognosis over 10 years of new emerging therapies. *Pulmonary circulation* 2024;14:e12419.

179. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.

180. Ghofrani H-A, Gomez Sanchez M-A, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respiratory Medicine* 2021;178:106220.

181. Benza RL, Ghofrani H-A, Grünig E, et al. Effect of riociguat on right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1172–80.

182. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019;7:239–48.

183. Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2022;60.

184. Ghofrani H-A, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2024;12:e21-e30.

185. Xia W, Qian Y, Lin Y, et al. Effect of off-label targeted drugs on long-term survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Insights from a national multicentre prospective registry. *Respirology* 2024;29:614–23.

186. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–34.

187. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4:372–80.

188. Marra AM, Halank M, Benjamin N, et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respiratory research* 2018;19:258.

189. Kim NH, Channick R, Delcroix M, et al. Efficacy and safety of selexipag in patients with inoperable or persistent/recurrent CTEPH (SELECT randomised trial). *European Respiratory Journal* 2024;64:2400193.
190. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2018;8:2045894018783996.
191. Wiedenroth CB, Liebetau C, Breihecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:591–6.
192. Araszkievicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *International Journal of Cardiology* 2019;278:232–7.
193. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85–91.
194. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338–43.
195. Kawashima T, Yoshitake A, Kawakami T, Shimizu H. Two-stage Treatment Using Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Endarterectomy in a Patient with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Vasc Surg* 2018;49:315.e5-315.e7.
196. Yanaka K, Nakayama K, Shinke T, et al. Sequential Hybrid Therapy With Pulmonary Endarterectomy and Additional Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Heart Association* 2018;7.
197. Shimura N, Kataoka M, Inami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *International Journal of Cardiology* 2015;183:138–42.
198. Nishiyama M, Inoue Y, Sasaki H, et al. Long-term outcomes of combined pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2023;71:291–8.
199. Andersen A, Hansen JV, Dragsbaek SJ, et al. Balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension previously operated by pulmonary endarterectomy. *Pulmonary circulation* 2022;12:e12115.
200. Shimahara Y, Suzuki S, Fujiyoshi T, et al. Balloon pulmonary angioplasty followed by pulmonary endarterectomy: Combination treatment for high-surgical-risk patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg* 2023;36.
201. Jevnikar M, Solinas S, Brenot P, et al. Sequential multimodal therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with mixed anatomical lesions: a proof of concept. *European Respiratory Journal* 2023;62.
202. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009;120:1248–54.
203. Wang W, Wang J, Yang S, et al. Better efficacy of sequential combination with balloon pulmonary angioplasty after long-term riociguat for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2024;14:e12429.

204. Wiedenroth CB, Rolf A, Steinhaus K, et al. Riociguat and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2023;42:134–9.
205. Kanezawa M, Shimokawahara H, Ejiri K, et al. Effects of medical therapy and age on cardiac output changes following balloon pulmonary angioplasty: Implications for combination therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2024.
206. Kazmirczak F, Prisco SZ, Knoper R, et al. Effect of Combination of Balloon Pulmonary Angioplasty and Medical Therapy on Reverse Right Ventricular Remodeling and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Invasive Cardiol* 2023;35:E312-E320.
207. Mercier O, Dubost C, Delaporte A, et al. Pulmonary thromboendarterectomy: The Marie Lannelongue Hospital experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2022;11:143–50.
208. Kirkby LC, Rodgers MS, Amaral-Almeida L, et al. Balloon pulmonary angioplasty outcomes in patients previously treated by pulmonary endarterectomy surgery are inferior to those of inoperable patients. *Pulmonary circulation* 2023;13:e12265.
209. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 8th ed. Stuttgart: Thieme, 2018.
210. Gertsch M, Fässler B. *Das EKG, Auf einen Blick und im Detail*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2008.
211. Horacek T. *Der EKG-Trainer, Ein didaktisch geführter Selbstlernkurs mit 200 Beispiel-EKGs*. 4th ed. Stuttgart: Thieme, 2017.
212. Nakatsuji A, Miyauchi Y, Iwasaki Y, et al. Detection and Evaluation of Pulmonary Hypertension by a Synthesized Right-Sided Chest Electrocardiogram. *J Nippon Med Sch* 2015;82:136–45.
213. Katoh T, Ueno A, Tanaka K, Suto J, Wei D. Clinical significance of synthesized posterior/right-sided chest lead electrocardiograms in patients with acute chest pain. *J Nippon Med Sch* 2011;78:22–9.
214. Kusayama T, Furusho H, Kinoshita M, Kaneko S, Usuda K, Takamura M. Characteristics of synthesized right-sided chest electrocardiograms in patients with acute pulmonary embolism. *J Cardiol* 2019;73:313–7.
215. Surawicz B. *Chou's electrocardiography in clinical practice, Adult and pediatric*. 6th ed. ScienceDirect (Online service). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2008.
216. Pollack ML. ECG manifestations of selected extracardiac diseases. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24:133-43, vii.
217. Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J, eds. *Comprehensive Electrocardiology*. London: Springer, 2010.
218. Ley L, Hölzgen R, Bogossian H, Ghofrani HA, Bandorski D. Electrocardiogram in patients with pulmonary hypertension. *J Electrocardiol* 2023;79:24–9.
219. Ley L, Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Hoeltgen R, Bandorski D. Analysis of Electrocardiographic Criteria of Right Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Balloon Pulmonary Angioplasty. *J Clin Med* 2023;12.
220. Tonelli AR, Baumgartner M, Alkukhun L, Minai OA, Dweik RA. Electrocardiography at diagnosis and close to the time of death in pulmonary arterial hypertension. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:258–65.

221. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:2300–5.
222. Henkens IR, van Wolferen SA, Gan CT-J, et al. Relation of resting heart rate to prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The American Journal of Cardiology* 2009;103:1451–6.
223. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:669–76.
224. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:992–1002.
225. SOKOLOW M, LYON TP. The ventricular complex in right ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949;38:273–94.
226. MYERS GB, KLEIN HA, STOFER BE. The electrocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1948;35:1–40.
227. Lewis T. Observations upon ventricular hypertrophy with special reference to preponderance of one or the other chamber. *Heart* 1914;(5):367–402.
228. Butler PM, Leggett SI, Howe CM, Freye CJ, Hindman NB, Wagner GS. Identification of electrocardiographic criteria for diagnosis of right ventricular hypertrophy due to mitral stenosis. *The American Journal of Cardiology* 1986;57:639–43.
229. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2011;128:21–6.
230. Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2015;135:796–801.
231. Ley L, Wiedenroth CB, Guth S, et al. The Diagnostic Accuracy of an Electrocardiogram in Pulmonary Hypertension and the Role of “R V1, V2 + S I, aVL – S V1”. *J Clin Med* 2024;13:7613.
232. Nishiyama T, Takatsuki S, Kawakami T, et al. Improvement in the electrocardiograms associated with right ventricular hypertrophy after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018;19:75–82.
233. Miura M, Ikeda S, Yoshida T, et al. Deeper S Wave in Lead V5 and Broader Extent of T Wave Inversions in the Precordial Leads are Clinically Useful Electrocardiographic Parameters for Predicting Pulmonary Hypertension. *Int Heart J* 2018:136–42.
234. Tokgöz HC, Öcal BE, Erkuş YC, et al. Remembering the Occam's Razor: Could Simple Electrocardiographic Findings Provide Relevant Predictions for Current Hemodynamic Criteria of Pulmonary Hypertension? *Anatol J Cardiol* 2023;27:664–72.
235. Igata S, Tahara N, Sugiyama Y, et al. Utility of the amplitude of RV1+SV5/6 in assessment of pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018;13:e0206856.

236. Michalski TA, Pszczola J, Lisowska A, et al. ECG in the clinical and prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension: an underestimated value. *Therapeutic advances in respiratory disease* 2022;16:17534666221087846.
237. Guo T, Zeng X-M, Huang H-Q, et al. ECG changes following balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg* 2024;19:484.
238. Waligóra M, Tyrka A, Podolec P, Kopeć G. ECG Markers of Hemodynamic Improvement in Patients with Pulmonary Hypertension. *Biomed Res Int* 2018;2018:4606053.
239. Ghio S, Turco A, Klersy C, et al. Changes in surface electrocardiogram in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension undergoing pulmonary endarterectomy. Correlations with hemodynamic and echocardiographic improvements after surgery. *J Electrocardiol* 2016;49:223–30.
240. Piłka M, Darocha S, Banaszekiewicz M, et al. The evolution of electrocardiographic signs of right ventricular overload after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Intern Med* 2019;129:451–9.
241. Yokokawa T, Sugimoto K, Nakazato K, et al. Electrocardiographic Criteria of Right Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Balloon Pulmonary Angioplasty. *Intern Med* 2019;58:2139–44.
242. Waligóra M, Gliniak M, Bylica J, et al. Extended Precordial T Wave Inversions Are Associated with Right Ventricular Enlargement and Poor Prognosis in Pulmonary Hypertension. *J Clin Med* 2021;10.
243. Henkens IR, Gan CT-J, van Wolferen SA, et al. ECG monitoring of treatment response in pulmonary arterial hypertension patients. *Chest* 2008;134:1250–7.
244. Piłka M, Darocha S, Banaszekiewicz M, et al. Assessment of electrocardiographic markers of acute and long-term hemodynamic improvement in patients with pulmonary hypertension. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2020;25:e12758.
245. Piłka M, Darocha S, Florczyk M, et al. The Utility of a Resting Electrocardiogram (ECG-PH Index) in Evaluating the Efficacy of Pulmonary Endarterectomy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Clin Med* 2023;12.
246. Piłka M, Mańczak M, Darocha S, et al. Assessment of Clinical Usefulness of Resting Electrocardiogram (PH-ECG Score) in Monitoring the Efficacy of Balloon Pulmonary Angioplasty (BPA) in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *J Clin Med* 2021;10:4548.
247. Waligóra M, Kopeć G, Jonas K, et al. Mechanism and prognostic role of qR in V1 in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Electrocardiol* 2017;50:476–83.
248. Bouchery-Bardet H, Creveuil C, Bauer F, et al. Heart rate and risk of death among patients with Pulmonary Hypertension: A 12-lead ECG analysis. *Respiratory Medicine* 2017;132:42–9.
249. Sato S, Ogawa A, Matsubara H. Change in R wave in lead V1 predicts survival of patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation* 2018;8:2045894018776496.
250. Sun P-Y, Jiang X, Gomberg-Maitland M, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:374–80.
251. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002;121:513–8.

252. Bandorski D, Bogossian H, Ecke A, et al. Evaluation of the prognostic value of electrocardiography parameters and heart rhythm in patients with pulmonary hypertension. *Cardiol J*. 2016;23:465–72.
253. Cheng X-L, He J-G, Liu Z-H, et al. The Value of the Electrocardiogram for Evaluating Prognosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2017;195:139–46.
254. Hendriks PM, Kauling RM, Geenen LW, et al. Role of the electrocardiogram in the risk stratification of pulmonary hypertension. *Heart* 2023;109:208–15.
255. Hildenbrand FF, Fauchère I, Huber LC, Keusch S, Speich R, Ulrich S. A low resting heart rate at diagnosis predicts favourable long-term outcome in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A prospective observational study. *Respiratory research* 2012;13:76.
256. Lui JK, Sangani RA, Chen CA, et al. Prognostic Value of Cardiac Axis Deviation in Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Hypertension. *Arthritis care & research* 2022;74:1219–26.
257. Minhas J, Moutchia J, Al-Naamani N, et al. Electrocardiographic Abnormalities and Their Association with Outcomes in Randomized Clinical Trials of Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2024;21:858–65.
258. Asano R, Ogo T, Ohta-Ogo K, et al. Prolonged QRS duration as a predictor of right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol* 2019;280:176–81.
259. Kariki O, Karyofyllis P, Mililis P, et al. Electrocardiographic changes after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the Hellenic Registry. *J Electrocardiol* 2023;81:26–31.
260. Nagai T, Kohsaka S, Murata M, et al. Significance of electrocardiographic right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension with or without right ventricular systolic dysfunction. *Intern Med* 2012;51:2277–83.
261. Al-Naamani K, Hijal T, Nguyen V, Andrew S, Nguyen T, Huynh T. Predictive values of the electrocardiogram in diagnosing pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2008;127:214–8.
262. Bonderman D, Wexberg P, Martischinig AM, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2011;37:1096–103.
263. Sławek-Szmyt S, Araszkievicz A, Jankiewicz S, et al. Association of Electrocardiographic Signs of Right Ventricular Hypertrophy and Clot Localization in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Clin Med* 2022;11:625.
264. Chen C, Liu J, Liu Z, et al. Electrocardiogram signs of right ventricular hypertrophy may help identify pulmonary hypertension in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:61–6.
265. Kopeć G, Tyrka A, Miszalski-Jamka T, et al. Electrocardiogram for the diagnosis of right ventricular hypertrophy and dilation in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76:1744–9.
266. Waligóra M, Smorağ M, Bukala N, et al. ECG patterns to predict pulmonary arterial hypertension in patients with severe tricuspid regurgitation. *J Electrocardiol* 2024;82:52–8.
267. Blyth KG, Kinsella J, Hakacova N, et al. Quantitative estimation of right ventricular hypertrophy using ECG criteria in patients with pulmonary hypertension: A comparison with cardiac MRI. *Pulm Circ* 2011;1:470–4.

268. Kamphuis VP, Haeck MLA, Wagner GS, et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol* 2014;47:175–82.
269. Ewert R, Opitz CF, Schäper C, Gläser S. Untersuchung mit dem Rechtsherzkatheter bei pulmonaler Hypertonie. *Pneumologie* 2009;6:370–7.
270. Balieva I, Dzudie A, Thienemann F, et al. Prevalence and predictive value of electrocardiographic abnormalities in pulmonary hypertension: evidence from the Pan-African Pulmonary Hypertension Cohort (PAPUCO) study. *CVJA* 2017;28:370–6.
271. Alkukhun L, Baumgartner M, Budev M, Dweik RA, Tonelli AR. Electrocardiographic differences between COPD patients evaluated for lung transplantation with and without pulmonary hypertension. *COPD* 2014;11:670–80.
272. Mirtajaddini M, Naderi N, Chenaghloou M, Taghavi S, Amin A. The prediction of right atrial pressure using electrocardiogram: a novel approach. *ESC Heart Fail* 2021;8:5040–4.
273. Allison JD, Macedo FY, Hamzeh IR, Birnbaum Y. Correlation of right atrial enlargement on ECG to right atrial volume by echocardiography in patients with pulmonary hypertension. *J Electrocardiol* 2017;50:555–60.
274. Wokhlu N, Hsu VM, Wilson A, Moreyra AE, Shindler D. P-wave amplitude and pulmonary artery pressure in scleroderma. *J Electrocardiol* 2006;39:385–8.
275. Said S am, Bloo R, Nooijer R de, Slootweg A. Cardiac and non-cardiac causes of T-wave inversion in the precordial leads in adult subjects: A Dutch case series and review of the literature. *World J Cardiol* 2015;7:86–100.
276. Kim SS, Choi WH, Kim HY, et al. Clinical implications of T-wave inversion in an asymptomatic population undergoing annual medical screening (from the Korean Air Forces Electrocardiogram Screening). *American Journal of Cardiology* 2014;113:1561–6.
277. Malhotra A, Dhutia H, Gati S, et al. Anterior T-Wave Inversion in Young White Athletes and Nonathletes: Prevalence and Significance. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1–9.
278. Hong-liang Z, Qin L, Zhi-hong L, et al. Heart rate-corrected QT interval and QT dispersion in patients with pulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:330–3.
279. Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G. Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes: Ein multidisziplinäres Problem. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;(28-29):1972–9.
280. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013;54:1–13.
281. Piao L, Fang Y-H, Cadete VJJ, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:47–60.
282. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association Between QT-Interval Components and Sudden Cardiac Death: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.
283. Zhang Y, Post WS, Dalal D, Blasco-Colmenares E, Tomaselli GF, Guallar E. QT-interval duration and mortality rate: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011;171:1727–33.

284. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Riva M de, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
285. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122:524–7.
286. Zhao Q-H, Xu X-Q, Jing Z-C, et al. Diagnosis value of electrocardiogram in patients with pulmonary artery hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2010;38:346–9.
287. Kanemoto N. Electrocardiographic and hemodynamic correlations in primary pulmonary hypertension. *Angiology* 1988;39:781–7.
288. Dzikowska-Diduch O, Kurnicka K, Lichodziejewska B, et al. Electrocardiogram, Echocardiogram and NT-proBNP in Screening for Thromboembolism Pulmonary Hypertension in Patients after Pulmonary Embolism. *J Clin Med* 2022;11.
289. Ikeda T. Right Bundle Branch Block: Current Considerations. *Curr Cardiol Rev* 2021;17:24–30.
290. Ørbæk Andersen M, Diederichsen SZ, Svendsen JH, Carlsen J. Continuous heart monitoring to evaluate treatment effects in pulmonary hypertension. *Open Heart* 2024;11.
291. Henkens IR, Mouchaers KTB, Vonk-Noordegraaf A, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2008;294:H2150-7.
292. Middleton JT, Maulik A, Lewis R, et al. Arrhythmic Burden and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:169.
293. Andersen MØ, Diederichsen SZ, Svendsen JH, Carlsen J. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* 2021;334:110–5.
294. Bandorski D, Bogossian H, Stempf J, et al. Prognostic Relevance of Nonsustained Ventricular Tachycardia in Patients with Pulmonary Hypertension. *Biomed Res Int* 2016;2016:1327265.
295. Bandorski D, Erkapic D, Stempf J, et al. Ventricular tachycardias in patients with pulmonary hypertension: an underestimated prevalence? A prospective clinical study. *Herzschr Elektrophys* 2015;26:155–62.
296. Bandorski D, Heibel S, Höltingen R, et al. Incidence and prognostic significance of malignant arrhythmias during (repetitive) Holter electrocardiograms in patients with pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1084051.
297. Bandorski D, Schmitt J, Kurzlechner C, et al. Electrophysiological studies in patients with pulmonary hypertension: a retrospective investigation. *Biomed Res Int* 2014;2014:617565.
298. Sammut MA, Condliffe R, Elliot C, et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the ASPIRE registry: Comparison of rate versus rhythm control approaches. *International Journal of Cardiology* 2023;371:363–70.
299. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272S:30–6.

300. Bossone E, Butera G, Bodini BD, Rubenfire M. The interpretation of the electrocardiogram in patients with pulmonary hypertension: the need for clinical correlation. *Ital Heart J* 2003;4:850–4.
301. Prakash R. Echocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy: correlation with ECG and necropsy findings in 248 patients. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1981;7:179–84.
302. Lehtonen J, Sutinen S, Ikäheimo M, Pääkkö P. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy verified at autopsy. *Chest* 1988;93:839–42.
303. Murphy ML, Thenabadu PN, Soyza N de, et al. Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right and combined cardiac ventricular hypertrophy. *The American Journal of Cardiology* 1984;53:1140–7.
304. Ni J-R, Yan P-J, Liu S-D, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e033084.
305. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011;97:612–22.
306. Khosravi R, Shemirani H, Najafi M, Ghaffarinejad Z, Arbabi M, Tajmirriahi M. The Significance of Right-Sided Precordial ECG Leads (V3R and V4R) in Assessing Right Ventricular Dysfunction: A Single Center Cross-Sectional Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2024;29:e70006.
307. Kwon J, Kim K-H, Medina-Inojosa J, Jeon K-H, Park J, Oh B-H. Artificial intelligence for early prediction of pulmonary hypertension using electrocardiography. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:805–14.
308. Pancholy SB, Palamaner Subash Shantha G, Patel NK, et al. Electrocardiogram-based scoring system for predicting secondary pulmonary hypertension: A cross-sectional study. *JRSM Cardiovasc Dis* 2014;3:2048004014547599.
309. Aras MA, Abreau S, Mills H, et al. Electrocardiogram Detection of Pulmonary Hypertension Using Deep Learning. *J Card Fail* 2023;29:1017–28.
310. DuBrock HM, Wagner TE, Carlson K, et al. An electrocardiogram-based AI algorithm for early detection of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2024;64.
311. Fadilah A, Putri VYS, Del Puling IMR, Willyanto SE. Assessing the precision of machine learning for diagnosing pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1422327.
312. Yogeswaran A, Gall H, Funderich M, et al. Comparison of Contemporary Risk Scores in All Groups of Pulmonary Hypertension: A Pulmonary Vascular Research Institute GoDeep Meta-Registry Analysis. *Chest* 2024.
313. Benza RL, Farber HW, Frost AE, et al. Application of the REVEAL risk score calculator 2.0 in the CHEST study. *Respiratory Medicine* 2022;195:106783.
314. Kol A, Kepez A, Akaslan D, Kanar B, Atas H, Mutlu B. Effects of balloon pulmonary angioplasty procedure on electrocardiographic parameters in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Electrocardiol* 2023;77:72–7.
315. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *European Respiratory Journal* 2018;52.

316. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* 2018;51.
317. Luijten D, Valerio L, Boon GJAM, et al. Optimisation of detecting chronic thromboembolic pulmonary hypertension in acute pulmonary embolism survivors: the InShape IV study. *European Respiratory Journal* 2024.
318. McCann K, Holdgate A, Mahammad R, Waddington A. Accuracy of ECG electrode placement by emergency department clinicians. *Emerg Med Australas* 2007;19:442–8.
319. Gregory P, Lodge S, Kilner T, Paget S. Accuracy of ECG chest electrode placements by paramedics: an observational study. *Br Paramed J* 2019;4:51–2.
320. Gregory P, Kilner T, Lodge S, Paget S. Accuracy of ECG chest electrode placements by paramedics: an observational study. *Br Paramed J* 2021;6:8–14.
321. Rajaganeshan R, Ludlam CL, Francis DP, Parasramka SV, Sutton R. Accuracy in ECG lead placement among technicians, nurses, general physicians and cardiologists. *Int J Clin Pract* 2008;62:65–70.
322. Shah PM, Raney AA. Tricuspid valve disease. *Current Problems in Cardiology* 2008;33:47–84.
323. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–58.

*Zitierweise gemäß „The New England Journal of Medicine“

Anhang

Tabelle A1 Erläuterungen beziehungsweise Anmerkungen zu ausgewählten elektrokardiographischen Parametern

Parameter	Erläuterungen bzw. Anmerkungen
S > R oder S > 40 ms in I, II, III	S-Amplitude > R-Amplitude oder S-Zacken-Dauer > 40 ms in I, II oder III
R/S V1 > R/S in V3, V4	R/S-Verhältnis in V1 > R/S-Verhältnis in V3 und V4
R V1, V2 + S I, aVL - S V1, mV	Höchste R-Amplitude in V1 oder V2 + tiefste S-Amplitude in I oder aVL - tiefste S-Amplitude in V1
Mit Rechtsherzbelastung assoziierter Lagetyp	Rechtstyp oder überdrehter Rechtstyp (QRS-Achse > 90°) oder SIQIII-Typ oder SISIISIII-Typ
Linksachsenabweichung	Linkstyp oder überdrehter Linkstyp (QRS-Achse < 30°)
Normaler Lagetyp	Indifferenztyp oder Steiltyp (QRS-Achse: 30-90°)
P-Wellen-Dispersion, ms	Dauer der längsten P-Welle - Dauer der kürzesten P-Welle
RVH nach SLI	Höchste R-Amplitude in V1 oder V2 + tiefste S-Amplitude in V5 oder V6 > 1,05 mV
LVH nach SLI	Tiefste S-Amplitude in V1 oder V2 + höchste R-Amplitude in V5 oder V6 > 3,5 mV
BVH nach SLI	Kriterien der RVH und LVH erfüllt
RSR` in V1 (QRS > 120 ms)	RSR'-Konfiguration des Kammerkomplexes in Ableitung V1, wenn QRS > 120 ms
R V1 + S V5, V6, mV	Höchste R-Amplitude in V1 + tiefste S-Amplitude in V5 oder V6
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), ms	Zeit von Beginn bis zur maximalen Amplitude der R-Zacke in Ableitung V1
R V1, V2 + S I, V6 - S V1, mV	Höchste R-Amplitude in V1 oder V2 + tiefste S-Amplitude in I oder V6 - tiefste S-Amplitude in V1
T-Wellen-Dispersion, ms	Dauer der längsten T-Welle - Dauer der kürzesten T-Welle
Ø T-Wellen-Negativierungen pro Patient	Anzahl an T-Negativierungen in Ableitungen II, III, aVF, V1, V2 und V3 von allen Patienten addiert und geteilt durch Patientenanzahl
Bradykardie	Herzfrequenz < 60 Schläge pro Minute
PR-Zeit, ms	Wurde nur gemessen, wenn Messung der PQ-Zeit nicht möglich war (keine sichtbare Q-Zacke in den Extremitätenableitungen)

Legende: BVH: biventrikuläre Hypertrophie, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, RVH: rechtsventrikuläre Hypertrophie, SLI: Sokolow-Lyon-Index für ventrikuläre Hypertrophie

Tabelle A2 Patientencharakteristika der Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP \geq 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP \leq 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
Anzahl Patienten, n	150	150	103	103	25	25	19	19
Geschlecht, m, n	71	71	48	48	13	13	9	9
Geschlecht, m, %	47	47	47	47	52	52	47	47
Geschlecht, w, n	79	79	55	55	12	12	10	10
Geschlecht, w, %	53	53	53	53	48	48	53	53
Alter, Jahre, Spannweite	67	67	56	55	58	57	61	61
Alter, Jahre, Min.-Max.	15-82	16-83	26-82	28-83	21-79	23-80	15-76	16-77
Alter, Jahre, Median	63,5	65,3	64	65,6	61,1	62,4	63,5	65
Alter, Jahre, IQR	18,8	18,6	17,5	17,5	21,2	21,3	18,6	18,3
Alter, Jahre, Mittelwert	61,1	62,4	62,5	63,8	57,4	58,6	59,5	60,8
Alter, Jahre, SD	\pm 14	\pm 13,9	\pm 12,8	\pm 12,7	\pm 17,2	\pm 17,1	\pm 15	\pm 15

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; HZV: Herzzeitvolumen; IQR: Interquartilsabstand; m: männlich; Max.: Maximum; Min.: Minimum; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; RAP: rechtsatrialer Druck; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle A3 Hämodynamische Daten der Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP ≥ 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP ≤ 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
RAP, mmHg, Median	6	5	7	5	6	4	6	3
RAP, mmHg, Interquartilsabstand	4	3	5	3,8	3	1,3	3,8	1
RAP, mmHg, Mittelwert	7,2	5,4	7,7	6,1	5,8	4,3	5,3	3,5
RAP, mmHg, Standardabweichung	± 3,9	± 2,7	± 4,2	± 2,9	± 2,4	± 1,1	± 2,1	± 1,3
mPAP, mmHg, Median	40	29	41	32	35	23	28	19
mPAP, mmHg, Interquartilsabstand	13,8	12	12	11	9	2	9,5	1
mPAP, mmHg, Mittelwert	40,4	30,9	43,7	35,1	34,4	23	29	18,4
mPAP, mmHg, SD	± 10,4	± 10,6	± 9,2	± 10	± 8,4	± 1,1	± 7,4	± 1,2
HZV, L/min, Median	4,7	5	4,6	5	4,9	5	5,3	5,1
HZV, L/min, Interquartilsabstand	1,6	1,4	1,6	1,5	1,6	1,3	0,7	1,1
HZV, L/min, Mittelwert	4,8	5,2	4,8	5,2	5	5,2	5,3	5,5
HZV, L/min, Standardabweichung	± 1,3	± 1,2	± 1,3	± 1,3	± 1,2	± 0,9	± 1	± 1,4
PVR, dyn*sek*cm ⁻⁵ , Median	536	304	565	369	431	241	307	164
PVR, dyn*sek*cm ⁻⁵ , Interquartilsabstand	312	206	283	236	254	64	142	53
PVR, dyn*sek*cm ⁻⁵ , Mittelwert	548	349	602	411	452	231	351	168
PVR, dyn*sek*cm ⁻⁵ , Standardabweichung	± 226	± 174	± 211	± 171	± 190	± 46	± 187	± 41

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; RAP: rechtsatrialer Druck

Tabelle A4 Elektrokardiographische Hauptparameter in den Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP \geq 25		FU: mPAP 21-24		FU: mPAP \leq 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
S > R oder S > 40 ms in I, II, III, n	104	81	77	64	15	8	9	6
S > R oder S > 40 ms in I, II, III, %	69	54	75	62	60	32	47	32
S > R oder S > 40 ms in V6, n	35	29	29	23	3	3	1	1
S > R oder S > 40 ms in V6, %	23	19	28	22	12	12	5	5
R/S V1 > R/S in V3, V4, n	36	15	30	15	5	0	1	0
R/S V1 > R/S in V3, V4, %	24	10	29	15	20	0	5	0
R/S in V5 : R/S in V1, Median	1,9	4,9	1,5	3,6	3	6,1	3,7	8
R/S in V5 : R/S in V1, Interquartilsabstand	4,8	11,4	2,9	8,5	8,2	14,7	7,6	9,2
R/S in V5 : R/S in V1, Mittelwert	9,2	16,7	6,4	14,1	11,9	14,4	22,7	37,1
R/S in V5 : R/S in V1, Standardabweichung	\pm 24,9	\pm 40,7	\pm 14,8	\pm 35,8	\pm 23,3	\pm 18,9	\pm 55,8	\pm 76,5
R/S in V5 : R/S in V1 < 0,04, n	0	0	0	0	0	0	0	0
R/S in V5 : R/S in V1 < 0,04, %	0	0	0	0	0	0	0	0
(RI + SIII) - (SI + RIII), mV, Median	-0,65	-0,35	-0,65	-0,4	-0,45	-0,2	-0,65	-0,3
(RI + SIII) - (SI + RIII), mV, Interquartilsabstand	0,94	0,89	0,93	0,88	0,8	0,75	1,23	0,68
(RI + SIII) - (SI + RIII), mV, Mittelwert	-0,61	-0,31	-0,68	-0,35	-0,47	-0,12	-0,36	-0,18
(RI + SIII) - (SI + RIII), mV, Standardabweichung	\pm 0,73	\pm 0,74	\pm 0,69	\pm 0,72	\pm 0,65	\pm 0,62	\pm 0,98	\pm 0,83
(RI + SIII) - (SI + RIII) < 1,5 mV, n	148	147	103	101	25	25	17	18
(RI + SIII) - (SI + RIII) < 1,5 mV, %	99	98	100	98	100	100	90	95
R V1, V2 + S I, aVL - S V1, mV, Median	0,6	0,3	0,7	0,4	0,43	0,2	0,23	0,05
R V1, V2 + S I, aVL - S V1, mV, Interquartilsabstand	0,7	0,65	0,65	0,7	0,59	0,3	0,5	0,4
R V1, V2 + S I, aVL - S V1, mV, Mittelwert	0,71	0,39	0,8	0,48	0,54	0,16	0,24	0
R V1, V2 + S I, aVL - S V1, mV, Standardabweichung	\pm 0,66	\pm 0,57	\pm 0,63	\pm 0,53	\pm 0,61	\pm 0,4	\pm 0,47	\pm 0,4
R V1, V2 + S I, aVL - S V1 > 0,6 mV, n	71	44	56	39	8	2	4	0
R V1, V2 + S I, aVL - S V1 > 0,6 mV, %	47	29	54	38	32	8	21	0

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

Tabelle A5 Elektrische Herzachse in den Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP \geq 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP \leq 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
QRS-Achse > 90°, n	63	34	49	26	9	4	3	2
QRS-Achse > 90°, %	42	23	48	25	36	16	16	11
QRS-Achse > 120°, n	23	10	20	7	2	1	0	1
QRS-Achse > 120°, %	15	7	19	7	8	4	0	5
SISIISIII-Typ, n	11	12	9	11	0	0	2	1
SISIISIII-Typ, %	7	8	9	11	0	0	11	5
SIQIII-Typ, n	10	2	5	0	2	1	2	0
SIQIII-Typ, %	7	1	5	0	8	4	11	0
Lagetyp assoziiert mit Rechtsherzbelastung, n	84	48	63	37	11	5	7	3
Lagetyp assoziiert mit Rechtsherzbelastung, %	56	32	61	36	44	20	37	16
Linksachsenabweichung, n	12	22	8	16	2	4	2	2
Linksachsenabweichung, %	8	15	8	16	8	16	11	11
Normaler Lagetyp, n	53	80	32	50	12	16	10	14
Normaler Lagetyp, %	35	53	31	49	48	64	53	74

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

Tabelle A6 Atriale elektrokardiographische Parameter in den Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP \geq 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP \leq 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
Doppelgipflige P-Welle, n	20	16	14	13	5	2	1	1
Doppelgipflige P-Welle, %	13	11	14	13	20	8	5	5
P dextroatriale, n	60	24	45	19	7	2	6	1
P dextroatriale, %	40	16	44	19	29	8	32	5
P sinistroatriale, n	2	2	2	2	0	0	0	0
P sinistroatriale, %	1	1	2	2	0	0	0	0
P biatriale, n	10	3	6	2	3	0	0	0
P biatriale, %	7	2	6	2	12	0	0	0
Supraventrikuläre Extrasystolen, n	7	11	4	11	0	0	3	0
Supraventrikuläre Extrasystolen, %	5	7	4	11	0	0	16	0
Amplitude P-Welle in II, mV, Median	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,15
Amplitude P-Welle in II, mV, Interquartilsabstand	0,1	0,05	0,1	0,05	0,08	0,1	0,13	0,1
Amplitude P-Welle in II, mV, Mittelwert	0,23	0,18	0,24	0,19	0,22	0,17	0,21	0,16
Amplitude P-Welle in II, mV, Standardabweichung	\pm 0,08	\pm 0,07	\pm 0,08	\pm 0,07	\pm 0,08	\pm 0,06	\pm 0,07	\pm 0,06
Amplitude P-Welle in II $>$ 0,25 mV, n	48	17	36	12	6	1	5	1
Amplitude P-Welle in II $>$ 0,25 mV, %	32	11	35	12	24	4	26	5
Höchste P-Welle, mV, Median	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,15
Höchste P-Welle, mV, Interquartilsabstand	0,1	0,05	0,1	0,05	0,08	0,1	0,13	0,1
Höchste P-Welle, mV, Mittelwert	0,23	0,18	0,24	0,19	0,22	0,17	0,21	0,16
Höchste P-Welle, mV, Standardabweichung	\pm 0,08	\pm 0,07	\pm 0,08	\pm 0,06	\pm 0,08	\pm 0,06	\pm 0,07	\pm 0,06
Längste P-Welle, ms, Median	120	120	120	120	120	120	120	110
Längste P-Welle, ms, Interquartilsabstand	5	10	0	20	11	13	10	20
Längste P-Welle, ms, Mittelwert	122	119	122	121	118	116	121	114
Längste P-Welle, ms, Standardabweichung	\pm 14	\pm 14	\pm 15	\pm 14	\pm 14	\pm 11	\pm 12	\pm 16
Kürzeste P-Welle, ms, Median	80	80	80	80	70	75	80	80
Kürzeste P-Welle, ms, Interquartilsabstand	10	15	15	20	20	20	20	20

Kürzeste P-Welle, ms, Mittelwert	78	78	80	79	75	76	76	74
Kürzeste P-Welle, ms, Standardabweichung	± 14	± 14	± 13	± 14	± 15	± 16	± 14	± 13
P-Wellen-Dispersion, ms, Median	40	40	40	40	40	40	40	40
P-Wellen-Dispersion, ms, Interquartilsabstand	13	15	10	10	26	5	20	35
P-Wellen-Dispersion, ms, Mittelwert	43	41	42	41	43	40	45	41
P-Wellen-Dispersion, ms, Standardabweichung	± 14	± 15	± 14	± 14	± 15	± 14	± 14	± 18

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

Tabelle A7 Ventrikuläre elektrokardiographische Parameter in den Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP \geq 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP \leq 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
Rechtsventrikuläre Hypertrophie nach SLI, n	67	40	50	33	10	3	5	2
Rechtsventrikuläre Hypertrophie nach SLI, %	45	27	49	32	40	12	26	11
Linksventrikuläre Hypertrophie nach SLI, n	0	0	0	0	0	0	0	0
Linksventrikuläre Hypertrophie nach SLI, %	0	0	0	0	0	0	0	0
Biventrikuläre Hypertrophie nach SLI, n	0	1	0	1	0	0	0	0
Biventrikuläre Hypertrophie nach SLI, %	0	1	0	1	0	0	0	0
qR-Muster in V1, n	24	19	17	16	3	2	2	0
qR-Muster in V1, %	16	13	17	16	12	8	11	0
RSR` in V1 (QRS > 120 ms), n	19	15	15	12	2	2	1	0
RSR` in V1 (QRS > 120 ms), %	13	10	15	12	8	8	5	0
Rechtsschenkelblock, n	50	42	40	33	6	5	3	3
Rechtsschenkelblock, %	34	28	39	32	24	20	16	16
Kompletter Rechtsschenkelblock, n	22	19	18	16	2	2	1	0
Kompletter Rechtsschenkelblock, %	15	13	18	16	8	8	5	0
Inkompletter Rechtsschenkelblock, n	28	23	22	17	4	3	2	3
Inkompletter Rechtsschenkelblock, %	19	15	21	17	16	12	11	16
Linksschenkelblock, n	4	5	2	2	2	2	0	1
Linksschenkelblock, %	3	3	2	2	8	8	0	5
Arborisationsblock, n	1	1	1	1	0	0	0	0
Arborisationsblock, %	1	1	1	1	0	0	0	0
Ventrikuläre Extrasystolen, n	8	4	6	4	2	0	0	0
Ventrikuläre Extrasystolen, %	5	3	6	4	8	0	0	0
QRS-Zeit, ms, Median	95	95	100	95	90	90	95	90
QRS-Zeit, ms, Interquartilsabstand	20	25	20	20	20	20	18	18
QRS-Zeit, ms, Mittelwert	99,1	98,4	101	100	95,8	93,6	93,9	93,9
QRS-Zeit, ms, Standardabweichung	\pm 17,2	\pm 17,7	\pm 17,1	\pm 17,7	\pm 16,4	\pm 16,4	\pm 14,2	\pm 16

R-Amplitude in I, mV, Median	0,3	0,4	0,3	0,35	0,4	0,5	0,3	0,3
R-Amplitude in I, mV, Interquartilsabstand	0,29	0,25	0,25	0,25	0,3	0,4	0,25	0,18
R-Amplitude in I, mV, Mittelwert	0,36	0,41	0,35	0,39	0,39	0,5	0,37	0,38
R-Amplitude in I, mV, Standardabweichung	± 0,21	± 0,22	± 0,19	± 0,2	± 0,22	± 0,26	± 0,32	± 0,24
R-Amplitude in I ≤ 0,2 mV, n	48	34	31	23	8	5	9	4
R-Amplitude in I ≤ 0,2 mV, %	32	23	30	22	32	20	47	21
R-Amplitude in III, mV, Median	0,8	0,6	0,8	0,6	0,7	0,6	0,8	0,5
R-Amplitude in III, mV, Interquartilsabstand	0,64	0,5	0,65	0,53	0,4	0,55	0,68	0,43
R-Amplitude in III, mV, Mittelwert	0,79	0,65	0,8	0,65	0,72	0,58	0,82	0,7
R-Amplitude in III, mV, Standardabweichung	± 0,41	± 0,4	± 0,41	± 0,4	± 0,34	± 0,3	± 0,49	± 0,47
R-Amplitude in aVR, mV, Median	0,5	0,58	0,5	0,55	0,55	0,65	0,65	0,6
R-Amplitude in aVR, mV, Interquartilsabstand	0,3	0,35	0,28	0,35	0,25	0,2	0,3	0,3
R-Amplitude in aVR, mV, Mittelwert	0,53	0,57	0,51	0,55	0,57	0,65	0,64	0,62
R-Amplitude in aVR, mV, Standardabweichung	± 0,22	± 0,25	± 0,21	± 0,26	± 0,19	± 0,22	± 0,3	± 0,27
R-Amplitude in aVR > 0,4 mV, n	97	99	63	63	18	21	15	14
R-Amplitude in aVR > 0,4 mV, %	65	66	61	61	72	84	79	74
R-Amplitude in V1, mV, Median	0,3	0,2	0,33	0,2	0,2	0,15	0,2	0,1
R-Amplitude in V1, mV, Interquartilsabstand	0,35	0,25	0,3	0,26	0,25	0,21	0,1	0,1
R-Amplitude in V1, mV, Mittelwert	0,38	0,28	0,41	0,3	0,35	0,22	0,19	0,15
R-Amplitude in V1, mV, Standardabweichung	± 0,34	± 0,26	± 0,3	± 0,25	± 0,38	± 0,19	± 0,14	± 0,09
R-Amplitude in V1 > 0,6 mV, n	22	13	18	10	3	1	0	0
R-Amplitude in V1 > 0,6 mV, %	15	9	18	10	12	4	0	0
R-Amplitude in V2, mV, Median	0,3	0,25	0,3	0,25	0,25	0,25	0,38	0,3
R-Amplitude in V2, mV, Interquartilsabstand	0,3	0,25	0,4	0,31	0,31	0,15	0,15	0,25
R-Amplitude in V2, mV, Mittelwert	0,43	0,34	0,44	0,37	0,39	0,25	0,37	0,28
R-Amplitude in V2, mV, Standardabweichung	± 0,37	± 0,27	± 0,4	± 0,29	± 0,38	± 0,2	± 0,14	± 0,15
R-Amplitude in V6, mV, Median	0,8	0,8	0,8	0,78	0,85	0,8	0,85	0,85
R-Amplitude in V6, mV, Interquartilsabstand	0,5	0,5	0,45	0,54	0,5	0,35	0,43	0,58
R-Amplitude in V6, mV, Mittelwert	0,82	0,87	0,8	0,88	0,87	0,86	0,9	0,88

R-Amplitude in V6, mV, Standardabweichung	± 0,33	± 0,4	± 0,32	± 0,42	± 0,3	± 0,33	± 0,41	± 0,4
R-Amplitude in V6 < 0,3 mV, n	3	5	2	4	0	1	1	0
R-Amplitude in V6 < 0,3 mV, %	2	3	2	4	0	4	5	0
S-Amplitude in I, mV, Median	0,31	0,25	0,4	0,3	0,3	0,15	0,2	0,1
S-Amplitude in I, mV, Interquartilsabstand	0,35	0,25	0,35	0,25	0,3	0,2	0,23	0,2
S-Amplitude in I, mV, Mittelwert	0,39	0,28	0,44	0,3	0,31	0,23	0,2	0,12
S-Amplitude in I, mV, Standardabweichung	± 0,28	± 0,23	± 0,29	± 0,22	± 0,21	± 0,21	± 0,21	± 0,12
S-Amplitude in III, mV, Median	0,15	0,1	0,15	0,1	0,1	0,1	0,1	0
S-Amplitude in III, mV, Interquartilsabstand	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,55	0,35
S-Amplitude in III, mV, Mittelwert	0,2	0,21	0,2	0,21	0,17	0,19	0,28	0,25
S-Amplitude in III, mV, Standardabweichung	± 0,25	± 0,27	± 0,24	± 0,27	± 0,2	± 0,25	± 0,35	± 0,36
S-Amplitude in aVL, mV, Median	0,45	0,3	0,45	0,3	0,35	0,2	0,4	0,2
S-Amplitude in aVL, mV, Interquartilsabstand	0,5	0,45	0,5	0,45	0,2	0,35	0,63	0,33
S-Amplitude in aVL, mV, Mittelwert	0,47	0,33	0,49	0,34	0,41	0,28	0,39	0,24
S-Amplitude in aVL, mV, Standardabweichung	± 0,33	± 0,29	± 0,34	± 0,29	± 0,27	± 0,24	± 0,31	± 0,25
S-Amplitude in V1, mV, Median	0,3	0,4	0,25	0,35	0,3	0,45	0,5	0,5
S-Amplitude in V1, mV, Interquartilsabstand	0,35	0,4	0,3	0,43	0,35	0,35	0,43	0,35
S-Amplitude in V1, mV, Mittelwert	0,32	0,4	0,28	0,34	0,37	0,49	0,56	0,6
S-Amplitude in V1, mV, Standardabweichung	± 0,25	± 0,28	± 0,2	± 0,26	± 0,27	± 0,25	± 0,35	± 0,34
S-Amplitude in V1 < 0,2 mV, n	44	34	36	30	4	2	2	1
S-Amplitude in V1 < 0,2 mV, %	29	23	35	29	16	8	11	5
S-Amplitude in V3, mV, Median	0,7	0,6	0,6	0,6	0,85	0,6	0,95	0,85
S-Amplitude in V3, mV, Interquartilsabstand	0,64	0,54	0,6	0,5	0,45	0,45	0,58	0,6
S-Amplitude in V3, mV, Mittelwert	0,77	0,69	0,74	0,67	0,81	0,7	0,97	0,87
S-Amplitude in V3, mV, Standardabweichung	± 0,47	± 0,48	± 0,49	± 0,5	± 0,36	± 0,37	± 0,44	± 0,49
S-Amplitude in V4, mV, Median	0,65	0,5	0,65	0,55	0,6	0,45	0,5	0,6
S-Amplitude in V4, mV, Interquartilsabstand	0,65	0,5	0,6	0,5	0,65	0,4	0,55	0,53
S-Amplitude in V4, mV, Mittelwert	0,68	0,57	0,72	0,6	0,63	0,44	0,57	0,54
S-Amplitude in V4, mV, Standardabweichung	± 0,45	± 0,4	± 0,46	± 0,43	± 0,41	± 0,31	± 0,39	± 0,39

S-Amplitude in V5, mV, Median	0,5	0,4	0,55	0,45	0,4	0,3	0,4	0,3
S-Amplitude in V5, mV, Interquartilsabstand	0,45	0,4	0,5	0,45	0,6	0,3	0,48	0,38
S-Amplitude in V5, mV, Mittelwert	0,55	0,42	0,58	0,47	0,5	0,3	0,41	0,3
S-Amplitude in V5, mV, Standardabweichung	± 0,36	± 0,31	± 0,37	± 0,33	± 0,34	± 0,22	± 0,3	± 0,25
S-Amplitude in V5 > 1,0 mV, n	13	5	12	5	1	0	0	0
S-Amplitude in V5 > 1,0 mV, %	9	3	12	5	4	0	0	0
S-Amplitude in V6, mV, Median	0,3	0,2	0,3	0,25	0,2	0,1	0,1	0,05
S-Amplitude in V6, mV, Interquartilsabstand	0,4	0,29	0,4	0,28	0,35	0,15	0,25	0,18
S-Amplitude in V6, mV, Mittelwert	0,33	0,25	0,37	0,29	0,27	0,15	0,18	0,1
S-Amplitude in V6, mV, Standardabweichung	± 0,27	± 0,22	± 0,27	± 0,22	± 0,22	± 0,15	± 0,18	± 0,12
S-Amplitude in V6 > 0,3 mV, n	68	44	51	38	10	3	5	1
S-Amplitude in V6 > 0,3 mV, %	45	29	50	37	40	12	26	5
R/S in V1, Median	1	0,4	1,2	0,5	0,8	0,3	0,3	0,3
R/S in V1, Interquartilsabstand	2	0,8	2,2	0,9	1,2	0,7	0,3	0,2
R/S in V1, Mittelwert	1,7	1	2	1,2	1,5	0,5	0,4	0,4
R/S in V1, Standardabweichung	± 2,1	± 1,3	± 2,2	± 1,5	± 2	± 0,5	± 0,3	± 0,3
R/S in V1 > 1,0, n	55	25	46	22	7	2	1	0
R/S in V1 > 1,0, %	37	17	45	21	28	4	5	0
R/S in V5, Median	1,7	2,4	1,7	2,2	1,9	3,2	2,1	3
R/S in V5, Interquartilsabstand	2	2,7	1,6	2,4	2,4	3,1	2	3,6
R/S in V5, Mittelwert	2,8	4,3	2,3	3,5	3,5	4,4	4,5	9
R/S in V5, Standardabweichung	± 4	± 7,4	± 2,4	± 5	± 4,8	± 3,3	± 7,7	± 17
R/S in V5 < 0,75, n	18	13	10	9	5	2	2	1
R/S in V5 < 0,75, %	12	9	10	9	20	8	11	5
R/S in V6, Median	2,4	3,3	2,3	3	2,6	6,3	3,8	5,8
R/S in V6, Interquartilsabstand	2,6	4,4	2,6	3,6	3,3	9,4	6,2	6,5
R/S in V6, Mittelwert	3,8	5,3	3,5	4,5	4,3	8,2	5,5	7,4
R/S in V6, Standardabweichung	± 4	± 5,7	± 3,8	± 4,9	± 4,8	± 7,5	± 4,2	± 6,9
R/S in V6 < 0,4, n	3	2	2	2	0	0	1	0

R/S in V6 < 0,4, %	2	1	2	2	0	0	5	0
R V1, 2 + S I, aVL - S V1, mV, Median	0,6	0,3	0,7	0,4	0,43	0,2	0,23	0,05
R V1, 2 + S I, aVL - S V1, mV, Interquartilsabstand	0,7	0,65	0,65	0,7	0,59	0,3	0,5	0,4
R V1, 2 + S I, aVL - S V1, mV, Mittelwert	0,71	0,39	0,8	0,48	0,54	0,16	0,24	0
R V1, 2 + S I, aVL - S V1, mV, Standardabweichung	± 0,66	± 0,57	± 0,63	± 0,53	± 0,61	± 0,4	± 0,47	± 0,4
R V1 + S V5, V6, mV, Median	0,85	0,65	0,9	0,75	0,6	0,5	0,65	0,45
R V1 + S V5, V6, mV, Interquartilsabstand	0,73	0,56	0,75	0,59	0,7	0,33	0,49	0,38
R V1 + S V5, V6, mV, Mittelwert	0,96	0,73	1,02	0,79	0,87	0,55	0,67	0,47
R V1 + S V5, V6, mV, Standardabweichung	± 0,55	± 0,44	± 0,51	± 0,43	± 0,58	± 0,33	± 0,37	± 0,29
R V1 + S V5, V6 > 1,05 mV, n	48	27	38	22	7	2	1	1
R V1 + S V5, V6 > 1,05 mV, %	32	18	37	21	28	8	5	5
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), ms, Median	50	43	55	50	60	30	23	20
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), ms, Interquartilsabstand	30	40	20	40	40	40	34	13
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), ms, Mittelwert	46,9	40,6	49,5	43,1	48,6	38,1	31,6	28,8
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms), ms, Standardabweichung	± 19,8	± 23,1	± 18	± 22,5	± 22,2	± 23,8	± 21,1	± 23,5
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms) > 35 ms, n	86	67	65	52	14	9	5	4
R-Spitzenzeit V1 (QRS < 120 ms) > 35 ms, %	57	45	63	51	56	36	26	21
R V1, V2 + S I, V6 - S V1, mV, Median	0,6	0,28	0,7	0,4	0,5	0,08	0,1	-0,05
R V1, V2 + S I, V6 - S V1, mV, Interquartilsabstand	0,89	0,7	0,75	0,75	0,66	0,43	0,25	0,55
R V1, V2 + S I, V6 - S V1, mV, Mittelwert	0,69	0,36	0,81	0,47	0,48	0,11	0,14	-0,1
R V1, V2 + S I, V6 - S V1, mV, Standardabweichung	± 0,69	± 0,6	± 0,66	± 0,55	± 0,6	± 0,39	± 0,51	± 0,47
R V1, V2 + S I, V6 - S V1 > 0,6 mV, n	71	44	56	39	8	2	4	0
R V1, V2 + S I, V6 - S V1 > 0,6 mV, %	47	29	54	38	32	8	21	0

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); SLI: Sokolow-Lyon-Index

Tabelle A8 Elektrokardiographische Parameter der Erregungsrückbildung in den Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP ≥ 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP ≤ 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
Längste T-Welle, ms, Median	300	300	300	300	280	300	300	280
Längste T-Welle, ms, Interquartilsabstand	80	58	60	40	80	40	90	40
Längste T-Welle, ms, Mittelwert	311	300	311	301	304	302	317	286
Längste T-Welle, ms, Standardabweichung	± 55	± 43	± 56	± 43	± 52	± 43	± 58	± 41
Kürzeste T-Welle, ms, Median	150	140	150	140	140	150	140	140
Kürzeste T-Welle, ms, Interquartilsabstand	30	20	30	20	60	20	20	20
Kürzeste T-Welle, ms, Mittelwert	153	151	154	151	151	152	154	145
Kürzeste T-Welle, ms, Standardabweichung	± 29	± 26	± 26	± 28	± 35	± 21	± 33	± 18
T-Wellen-Dispersion, ms, Median	140	140	140	140	140	140	160	140
T-Wellen-Dispersion, ms, Interquartilsabstand	80	58	80	55	40	60	70	50
T-Wellen-Dispersion, ms, Mittelwert	158	149	157	150	153	150	163	141
T-Wellen-Dispersion, ms, Standardabweichung	± 57	± 43	± 61	± 45	± 53	± 38	± 44	± 33
T-Welle negativ in II, n	46	19	33	12	6	3	4	1
T-Welle negativ in II, %	31	13	32	12	24	12	21	5
T-Welle negativ in III, n	73	49	54	37	9	7	7	2
T-Welle negativ in III, %	49	33	52	36	36	28	37	11
T-Welle negativ in aVF, n	61	26	47	20	6	3	5	0
T-Welle negativ in aVF, %	41	17	46	19	24	12	26	0
T-Welle negativ in V1, n	130	133	89	96	23	22	15	14
T-Welle negativ in V1, %	87	89	86	93	92	88	79	74
T-Welle negativ in V2, n	76	68	57	54	12	8	5	4
T-Welle negativ in V2, %	51	45	55	52	48	32	26	21
T-Welle negativ in V3, n	90	66	70	55	13	6	4	3
T-Welle negativ in V3, %	60	44	68	53	52	24	21	16
Ø T-Wellen-Negativierungen pro Patient, n	3,2	2,4	3,4	2,7	2,8	2	2,1	1,3
Ø T-Wellen-Negativierungen pro Patient, II, III und aVF, n	1,2	0,6	1,3	0,7	0,8	0,5	0,8	0,2

Ø T-Wellen-Negativierungen pro Patient, V1-V3, n

2

1,8

2,1

2

1,9

1,4

1,3

1,1

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

Tabelle A9 Weitere elektrokardiographische Parameter in den Subgruppen

	Gesamtkohorte		FU: mPAP ≥ 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP ≤ 20	
	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU	BLU	FUU
Sinusrhythmus, n	148	143	101	98	25	25	19	17
Sinusrhythmus, %	99	95	98	95	100	100	100	90
Kein Sinusrhythmus, n	2	7	2	5	0	0	0	2
Kein Sinusrhythmus, %	1	5	2	5	0	0	0	11
Normokardie, n	123	131	84	88	20	23	18	18
Normokardie, %	82	87	82	85	80	92	95	95
Bradykardie, n	3	9	2	6	1	2	0	1
Bradykardie, %	2	6	2	6	4	8	0	5
Tachykardie, n	24	10	17	9	4	0	1	0
Tachykardie, %	16	7	17	9	16	0	5	0
AV-Block °1, n	6	4	6	4	0	0	0	0
AV-Block °1, %	4	3	6	4	0	0	0	0
Herzfrequenz, Schläge pro Minute, Median	84	78	84	79	86	79	77	72
Herzfrequenz, Schläge pro Minute, Interquartilsabstand	21,8	19	20	19	20	16	19,5	11
Herzfrequenz, Schläge pro Minute, Mittelwert	85,3	78,8	85,9	80	85,4	77	80,2	72,3
Herzfrequenz, Schläge pro Minute, Standardabweichung	± 14,7	± 13	± 14,7	± 13,5	± 13,1	± 11,6	± 15,2	± 8,8
PQ-Zeit, ms, Median	150	150	150	150	150	150	140	140
PQ-Zeit, ms, Interquartilsabstand	29	25	20	23	28	28	30	30
PQ-Zeit, ms, Mittelwert	151	151	153	153	149	145	142	145
PQ-Zeit, ms, Standardabweichung	± 25	± 25	± 27	± 28	± 20	± 15	± 19	± 17
PR-Zeit, ms, Median	160	145	160	170	120	175	150	120
PR-Zeit, ms, Interquartilsabstand	20	41	8	30	/	25	30	10
PR-Zeit, ms, Mittelwert	152	151	158	155	120	175	150	127
PR-Zeit, ms, Standardabweichung	± 22	± 27	± 13	± 21	/	± 35	± 42	± 12
QT-Zeit, ms, Median	390	380	400	380	380	370	400	370
QT-Zeit, ms, Interquartilsabstand	70	40	80	50	50	40	40	30

QT-Zeit, ms, Mittelwert	402	385	407	388	390	369	391	373
QT-Zeit, ms, Standardabweichung	± 62	± 43	± 66	± 45	± 43	± 25	± 50	± 27
QTc-Zeit nach Bazett, ms, Median	454	432	459	436	452	412	432	399
QTc-Zeit nach Bazett, ms, Interquartilsabstand	85	44	88	44	79	35	45	30
QTc-Zeit nach Bazett, ms, Mittelwert	473	437	481	444	463	416	447	407
QTc-Zeit nach Bazett, ms, Standardabweichung	± 61	± 46	± 62	± 44	± 54	± 27	± 46	± 26
QTc-Zeit nach Fridericia, ms, Median	428	413	439	419	428	397	415	392
QTc-Zeit nach Fridericia, ms, Interquartilsabstand	77	43	92	42	49	35	38	30
QTc-Zeit nach Fridericia, ms, Mittelwert	447	418	454	424	436	399	426	395
QTc-Zeit nach Fridericia, ms, Standardabweichung	± 59	± 42	± 61	± 41	± 47	± 22	± 45	± 24
QTc-Zeit nach Hodges, ms, Median	428	414	435	418	428	399	416	391
QTc-Zeit nach Hodges, ms, Interquartilsabstand	69	39	78	35	53	33	32	27
QTc-Zeit nach Hodges, ms, Mittelwert	446	417	452	423	435	399	426	394
QTc-Zeit nach Hodges, ms, Standardabweichung	± 53	± 39	± 56	± 37	± 42	± 21	± 42	± 23
QTc-Zeit nach Framingham, ms, Median	390	380	400	380	380	370	400	370
QTc-Zeit nach Framingham, ms, Interquartilsabstand	70	40	80	50	50	40	40	30
QTc-Zeit nach Framingham, ms, Mittelwert	402	385	407	388	390	369	391	373
QTc-Zeit nach Framingham, ms, Standardabweichung	± 62	± 43	± 66	± 45	± 43	± 25	± 50	± 27

Legende: BLU: Baseline-Untersuchung; FU: Follow-Up; FUU: Follow-Up-Untersuchung; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)

Tabelle A10 Korrelationen in der Baseline-Untersuchung der Subgruppen

Parameter 1	Parameter 2	Gesamtkohorte		FU: mPAP \geq 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP \leq 20	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Herzfrequenz	mPAP					0,405	< 0,05		
Dauer der längsten P-Welle	mPAP							-0,589	< 0,01
PQ-Zeit	mPAP							-0,502	< 0,05
R-Amplitude in I	mPAP					-0,705	< 0,001		
R-Amplitude in III	mPAP					0,451	< 0,05		
R-Amplitude in aVR	mPAP					-0,637	< 0,001		
R-Amplitude in V1	mPAP	0,473	< 0,001	0,369	< 0,001	0,427	< 0,05		
S-Amplitude in I	mPAP	0,474	< 0,001	0,415	< 0,001	0,440	< 0,05		
S-Amplitude in aVL	mPAP					0,404	< 0,05		
S-Amplitude in V1	mPAP	-0,401	< 0,001			-0,643	< 0,001		
S-Amplitude in V4	mPAP					0,705	< 0,001		
S-Amplitude in V5	mPAP	0,344	< 0,001	0,330	< 0,001	0,468	< 0,05		
S-Amplitude in V6	mPAP	0,419	< 0,001	0,314	< 0,01	0,566	< 0,01		
R/S in V1	mPAP	0,464	< 0,001			0,660	< 0,01		
R/S in V6	mPAP	-0,328	< 0,001						
R/S in V5 : R/S in V1	mPAP	-0,434	< 0,001			-0,524	< 0,05		
(RI + SIII) - (SI + RIII)	mPAP	-0,331	< 0,001			-0,670	< 0,001		
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	mPAP	0,519	< 0,001	0,392	< 0,001	0,609	< 0,01		
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	mPAP	0,524	< 0,001	0,420	< 0,001	0,555	< 0,01		
R V1 + S V5, V6	mPAP	0,471	< 0,001	0,411	< 0,001	0,604	< 0,01		
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	mPAP	0,324	< 0,001						
QTc-Zeit nach Bazett	mPAP	0,328	< 0,001			0,611	< 0,01		
QTc-Zeit nach Fridericia	mPAP					0,539	< 0,01		
QTc-Zeit nach Hodges	mPAP					0,595	< 0,01		
Dauer der längsten T-Welle	mPAP							0,468	< 0,05
T-Wellen-Dispersion	mPAP							0,466	< 0,05

Herzfrequenz	PVR					0,459	< 0,05		
Amplitude der höchsten P-Welle	PVR	0,312	< 0,001	0,313	< 0,01				
Dauer der längsten P-Welle	PVR							-0,620	< 0,01
R-Amplitude in I	PVR					-0,705	< 0,001	-0,631	< 0,01
R-Amplitude in aVR	PVR					-0,734	< 0,001		
R-Amplitude in V1	PVR	0,522	< 0,001	0,406	< 0,001	0,498	< 0,05	0,482	< 0,05
S-Amplitude in I	PVR	0,372	< 0,001	0,340	< 0,001				
S-Amplitude in aVL	PVR			0,308	< 0,01				
S-Amplitude in V1	PVR	-0,409	< 0,001			-0,582	< 0,01		
S-Amplitude in V4	PVR					0,672	< 0,001		
S-Amplitude in V5	PVR	0,322	< 0,001			0,484	< 0,05		
S-Amplitude in V6	PVR	0,441	< 0,001	0,333	< 0,001	0,605	< 0,01		
R/S in V1	PVR	0,518	< 0,001	0,394	< 0,001	0,702	< 0,001		
R/S in V5	PVR					-0,473	< 0,05		
R/S in V6	PVR	-0,384	< 0,001			-0,595	< 0,01		
R/S in V5 : R/S in V1	PVR	-0,501	< 0,001	-0,398	< 0,001	-0,620	< 0,01		
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	PVR	0,491	< 0,001	0,400	< 0,001	0,498	< 0,05		
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	PVR	0,516	< 0,001	0,434	< 0,001	0,527	< 0,01		
R V1 + S V5, V6	PVR	0,472	< 0,001	0,393	< 0,001	0,623	< 0,01		
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	PVR	0,306	< 0,001						
QT-Zeit	PVR			0,326	< 0,01				
QTc-Zeit nach Bazett	PVR	0,447	< 0,001	0,398	< 0,001	0,569	< 0,01		
QTc-Zeit nach Fridericia	PVR	0,384	< 0,001	0,373	< 0,001	0,454	< 0,05		
QTc-Zeit nach Hodges	PVR	0,419	< 0,001	0,387	< 0,001	0,529	< 0,01		
QTc-Zeit nach Framingham	PVR			0,335	< 0,001				
T-Wellen-Dispersion	PVR					0,440	< 0,05		
Herzfrequenz	RAP					0,468	< 0,05		
P-Wellen-Amplitude in II	RAP					0,610	< 0,01	0,497	< 0,05
Amplitude der höchsten P-Welle	RAP					0,610	< 0,01	0,497	< 0,05
R-Amplitude in I	RAP					-0,519	< 0,01		

R-Amplitude in aVR	RAP					-0,464	< 0,05	-0,510	< 0,05
R-Amplitude in V2	RAP							-0,510	< 0,05
S-Amplitude in V3	RAP	-0,311	< 0,001	-0,319	< 0,01				
S-Amplitude in V6	RAP	0,315	< 0,001						
R/S in V1	RAP					0,458	< 0,05		
R/S in V5	RAP							-0,635	< 0,05
R/S in V6	RAP	-0,350	< 0,001	-0,312	< 0,01				
(RI + SIII) - (SI + RIII)	RAP					-0,519	< 0,01		
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	RAP					0,601	< 0,01		
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	RAP					0,549	< 0,01		
R V1 + S V5, V6	RAP					0,446	< 0,05		
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	RAP	0,304	< 0,001	0,420	< 0,001				
QTc-Zeit nach Bazett	RAP					0,671	< 0,001		
QTc-Zeit nach Fridericia	RAP					0,591	< 0,01		
QTc-Zeit nach Hodges	RAP					0,655	< 0,001		
R-Amplitude in I	HZV							0,608	< 0,01
R-Amplitude in III	HZV					0,453	< 0,05		
R-Amplitude in aVR	HZV					0,508	< 0,05		
R-Amplitude in V1	HZV							-0,536	< 0,05
R/S in V1	HZV					-0,506	< 0,05		
R/S in V6	HZV					0,471	< 0,05		
R/S in V5 : R/S in V1	HZV					0,472	< 0,05		
QTc-Zeit nach Hodges	HZV			-0,300	< 0,01				

Legende: FU: Follow-Up; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck (mmHg); PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; RAP: rechtsatrialer Druck; rote Farbe: schwache Korrelation (r = 0,30-0,49); grüne Farbe: mittelstarke Korrelation (r = 0,50-0,69); blaue Farbe: starke Korrelation (0,70-0,89)

Tabelle A11 Korrelationen in der Follow-Up-Untersuchung der Subgruppen

Variable 1	Variable 2	Gesamtkohorte		FU: mPAP \geq 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP \leq 20	
		r	p	r	p	r	p	r	p
PQ-Zeit	mPAP							0,681	< 0,01
R-Amplitude in I	mPAP					-0,484	< 0,05		
R-Amplitude in V2	mPAP					-0,416	< 0,05		
S-Amplitude in I	mPAP	0,356	< 0,001						
S-Amplitude in V1	mPAP	-0,337	< 0,001						
S-Amplitude in V4	mPAP					0,417	< 0,05		
S-Amplitude in V6	mPAP	0,408	< 0,001						
R/S in V1	mPAP	0,350	< 0,001						
R/S in V5 : R/S in V1	mPAP	-0,359	< 0,001	-0,341	< 0,01				
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	mPAP	0,407	< 0,001						
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	mPAP	0,423	< 0,001						
R V1 + S V5, V6	mPAP	0,342	< 0,001						
QTc-Zeit nach Bazett	mPAP	0,322	< 0,001						
QTc-Zeit nach Hodges	mPAP	0,318	< 0,001						
R-Amplitude in V2	PVR							-0,523	< 0,05
S-Amplitude in I	PVR	0,329	< 0,001						
S-Amplitude in V1	PVR	-0,344	< 0,001						
S-Amplitude in V6	PVR	0,394	< 0,001						
R/S in V1	PVR	0,335	< 0,001						
R/S in V6	PVR	-0,305	< 0,001						
R/S in V5 : R/S in V1	PVR	-0,336	< 0,001	-0,324	< 0,01				
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	PVR	0,372	< 0,001						
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	PVR	0,393	< 0,001						
QTc-Zeit nach Bazett	PVR	0,357	< 0,001						
QTc-Zeit nach Fridericia	PVR	0,315	< 0,001						
Dauer der längsten T-Welle	PVR					0,436	< 0,05		

T-Wellen-Dispersion	PVR	0,428	< 0,05		
PQ-Zeit	RAP			0,672	< 0,01
R-Amplitude in I	RAP	0,476	< 0,05		
R-Amplitude in III	RAP	0,480	< 0,05		
R-Amplitude in aVR	RAP	0,733	< 0,001		
S-Amplitude in V3	RAP	0,422	< 0,05		
S-Amplitude in III	HZV	-0,436	< 0,05		
R/S in V1	HZV	-0,494	< 0,05	0,560	< 0,05
R/S in V5 : R/S in V1	HZV	0,473	< 0,05		
Dauer der längsten T-Welle	HZV	-0,425	< 0,05		
T-Wellen-Dispersion	HZV	-0,417	< 0,05		

Legende: FU: Follow-Up; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; RAP: rechtsatrialer Druck; rote Farbe: schwache Korrelation (r = 0,30-0,49); grüne Farbe: mittelstarke Korrelation (r = 0,50-0,69); blaue Farbe: starke Korrelation (0,70-0,89)

Tabelle A12 Korrelationen der Delta-Werte der Subgruppen

Variable 1	Variable 2	Gesamtkohorte		FU: mPAP ≥ 25		FU: mPAP = 21-24		FU: mPAP ≤ 20	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Herzfrequenz	mPAP					0,406	< 0,05	0,525	< 0,05
P-Wellen-Amplitude in II	mPAP	0,379	< 0,001	0,366	< 0,001			0,500	< 0,05
Amplitude der höchsten P-Welle	mPAP	0,407	< 0,001	0,407	< 0,001			0,500	< 0,05
R-Amplitude in III	mPAP							0,472	< 0,05
R-Amplitude in aVR	mPAP					-0,525	< 0,01		
R-Amplitude in V2	mPAP	0,383	< 0,001	0,414	< 0,001			0,516	< 0,05
R-Amplitude in V6	mPAP					-0,464	< 0,05		
S-Amplitude in V1	mPAP					-0,745	< 0,001		
S-Amplitude in V4	mPAP					0,514	< 0,01		
S-Amplitude in V6	mPAP					0,451	< 0,05		
R/S in V1	mPAP					0,715	< 0,001		
R/S in V6	mPAP	-0,381	< 0,001	-0,403	< 0,001				
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	mPAP	0,488	< 0,001	0,415	< 0,001	0,817	< 0,001		
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	mPAP	0,482	< 0,001	0,426	< 0,001	0,749	< 0,001		
QT-Zeit	mPAP					0,426	< 0,05		
QTc-Zeit nach Bazett	mPAP	0,302	< 0,001			0,681	< 0,001		
QTc-Zeit nach Fridericia	mPAP					0,639	< 0,001		
QTc-Zeit nach Hodges	mPAP					0,673	< 0,001		
QTc-Zeit nach Framingham	mPAP					0,455	< 0,05		
Herzfrequenz	PVR					0,402	< 0,05	0,512	< 0,05
P-Wellen-Amplitude in II	PVR	0,339	< 0,001	0,359	< 0,001				
Amplitude der höchsten P-Welle	PVR	0,397	< 0,001	0,442	< 0,001				
Dauer der kürzesten P-Welle	PVR			0,339	< 0,001				
R-Amplitude in V1	PVR	0,422	< 0,001			0,541	< 0,01		
R-Amplitude in V2	PVR	0,335	< 0,001	0,388	< 0,001				
R-Amplitude in V6	PVR	-0,387	< 0,001	-0,421	< 0,001	-0,478	< 0,05		

S-Amplitude in III	PVR				0,560	< 0,01		
S-Amplitude in V1	PVR				-0,655	< 0,001		
S-Amplitude in V3	PVR						0,526	< 0,05
S-Amplitude in V4	PVR	0,309	< 0,001		0,664	< 0,001		
S-Amplitude in V5	PVR				0,405	< 0,05		
S-Amplitude in V6	PVR	0,322	< 0,001		0,577	< 0,01		
R/S in V1	PVR	0,454	< 0,001	0,442	< 0,001	0,688	< 0,001	
R/S in V5	PVR	-0,305	< 0,001			-0,465	< 0,05	
R/S in V6	PVR	-0,419	< 0,001	-0,443	< 0,001			
R/S in V5 : R/S in V1	PVR	-0,357	< 0,001	-0,312	< 0,01	-0,608	< 0,01	
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	PVR	0,418	< 0,001	0,394	< 0,001	0,601	< 0,01	
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	PVR	0,494	< 0,001	0,481	< 0,001	0,697	< 0,001	
R V1 + S V5, V6	PVR	0,360	< 0,001	0,335	< 0,01	0,556	< 0,01	
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	PVR	0,306	< 0,001			0,444	< 0,05	
QTc-Zeit nach Bazett	PVR			0,341	< 0,001	0,595	< 0,01	
QTc-Zeit nach Fridericia	PVR					0,548	< 0,01	
QTc-Zeit nach Hodges	PVR					0,594	< 0,01	
P-Wellen-Amplitude in II	RAP					0,492	< 0,05	
Amplitude der höchsten P-Welle	RAP					0,492	< 0,05	
QRS-Dauer	RAP						-0,590	< 0,05
S-Amplitude in aVL	RAP						-0,523	< 0,05
S-Amplitude in V4	RAP					0,476	< 0,05	
R/S in V1	RAP					0,586	< 0,05	
R V1, V2 + S I, aVL - S V1	RAP					0,447	< 0,05	
R V1, V2 + S I, V6 - S V1	RAP					0,547	< 0,01	
QTc-Zeit nach Bazett	RAP					0,590	< 0,01	
QTc-Zeit nach Fridericia	RAP					0,456	< 0,05	
QTc-Zeit nach Hodges	RAP					0,490	< 0,05	
Herzfrequenz	HZV						-0,497	< 0,05

R-Amplitude in V1	HZV					-0,447	< 0,05		
R-Amplitude in V6	HZV	0,318	< 0,001	0,342	< 0,001				
S-Amplitude in III	HZV					-0,590	< 0,01		
S-Amplitude in V6	HZV					-0,552	< 0,01		
R/S in V1	HZV	-0,335	< 0,001	-0,374	< 0,01				
R/S in V5 : R/S in V1	HZV					0,529	< 0,05		
R-Spitzenzeit in V1 (QRS < 120 ms)	HZV					-0,496	< 0,05		
QT-Zeit	HZV							0,554	< 0,05
QTc-Zeit nach Framingham	HZV							0,515	< 0,05

Legende: FU: Follow-Up; HZV: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; r: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; RAP: rechtsatrialer Druck; rote Farbe: schwache Korrelation (r = 0,30-0,49); grüne Farbe: mittelstarke Korrelation (r = 0,50-0,69); blaue Farbe: starke Korrelation (0,70-0,89)

Publikationsverzeichnis

Mit der Dissertation assoziierte Originalarbeiten:

- **Behrendt PO, Ley L, Ghofrani HA, Bandorski D.** Bradycardias in Patients with Pulmonary Hypertension—Prevalence, Pathophysiology and Clinical Relevance. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025 Mar 28;12(4):120. doi: 10.3390/jcdd12040120
- **Ley L, Wiedenroth CB, Guth S, Gold C, Yogeswaran A, Ghofrani HA, Bandorski D.** A simple electrocardiographic model for an improved detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *J Electrocardiol.* 2025 May-Jun;90:153908. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.02.007. Epub 2025 Mar 5.
- **Ley L, Wiedenroth CB, Guth S, Gold C, Yogeswaran A, Ghofrani HA, Bandorski D.** The Diagnostic Accuracy of an Electrocardiogram in Pulmonary Hypertension and the Role of "R V1, V2 + S I, aVL - S V1". *J Clin Med.* 2024 Dec 13;13(24):7613. doi:10.3390/jcm13247613
- **Ley L, Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Hoeltgen R, Bandorski D.** Analysis of Electrocardiographic Criteria of Right Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Balloon Pulmonary Angioplasty. *J Clin Med.* 2023 Jun 21;12(13):4196. doi: 10.3390/jcm12134196.

Mit der Dissertation assoziierte Übersichtsarbeiten:

- **Ley L, Grimminger F, Richter M, Tello K, Ghofrani A, Bandorski D.** The Early Detection of Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Dec 1;120(48):823-830. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0222.
- **Ley L, Höltgen R, Bogossian H, Ghofrani HA, Bandorski D.** Electrocardiogram in patients with pulmonary hypertension. *J Electrocardiol.* 2023 Jul-Aug;79:24-29. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.02.007. Epub 2023 Mar 5.

Mit der Dissertation assoziierte Fallberichte:

- **Ley L, Ghofrani HA, Bandorski D.** A young man experiencing dyspnoea after pulmonary embolism: a rare but classical electrocardiogram. *Eur Heart J Case Rep.* 2025;9(5):ytaf219. Published 2025 May 2. doi:10.1093/ehjcr/ytaf219

Mit der Dissertation assoziierte Kongressbeiträge:

- **Ley L, Wiedenroth CB, Guth S, Gold C, Yogeswaran A, Ghofrani HA, Bandorski D.** Diagnostic accuracy of the electrocardiogram in pulmonary hypertension (DGK Herztage 2024, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.)
- **Ley L, Wiedenroth CB, Guth S, Gold C, Yogeswaran A, Ghofrani HA, Bandorski D.** Improved detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using a simple ECG model for screening after pulmonary embolism (DGK Herztage 2024, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.)

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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Prof. Dr. Ghofrani möchte ich für die Vermittlung des Themas und Übernahme der Doktorvaterschaft, die lehrreichen Gespräche und wertvollen Ratschläge, sowie die vielseitige Unterstützung und Förderung meiner Forschung danken.

Herrn Dr. Dr. Bandorski möchte ich für die Überlassung des Themas, die vielen produktiven Gespräche und Auseinandersetzungen, die stetige und vielseitige Unterstützung und Förderung, sowie die exzellente Betreuung dieser Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. Wiedenroth möchte ich für die Überlassung der verwendeten Daten aus der klinikinternen BPA-Datenbank und für die detaillierte und kritische Korrektur der aus dieser Arbeit resultierenden Veröffentlichungen danken.

Dank gebührt auch Herrn Helge Hudel für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen, sowie allen Patienten für die Studienteilnahme und die Bereitstellung ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie, vor allem meinen Eltern, für die bedingungslose Unterstützung und die Ermöglichung meines Studiums danken. Weiterhin danke ich meiner Verlobten Isabell für ihre umfassende Unterstützung und ihr aufgebrachtes Verständnis. Außerdem danke ich meiner Tante Heike für die geleistete Hilfe bei Fragestellungen zu Orthographie, Grammatik und Interpunktion.