Echokardiografie zur Prognoseabschätzung und Screening bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie

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

vorgelegt von Burkhard Strauß
aus Meiningen

Gießen (2016)

Aus der Abteilung Pneumologie, Medizinische Klink II

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter/Direktor: Prof. Dr. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani

Gutachter: PD Dr. med. Andreas Rolf

Tag der Disputation: 27.10.2017

1 Inhalt

1 Inhalt III
2 Einleitung 1
2.1 Definition 1
2.2 Ätiologie 1
2.3 Pathophysiologie 1
2.4 Histopathologie 2
2.5 Epidemiologie 2
2.6 Klinik 2
2.7 Diagnostik 2
2.7.1 Transthorakale Echokardiographie 3
2.7.1.1 TAPSE 3
2.7.1.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck, Trikuspidalklappeninsuffizienz 4
2.7.1.3 Zentralvenöser Druck und Vena Cava Inferior 4
2.7.1.4 Rechtes Atrium und rechter Ventrikel 4
2.7.2 Rechtsherzkatheter 5
2.7.3 Prognoseweisende Diagnostik 5
2.8 Therapie 6
3 Studienkontext 7
3.1 Ist die Echokardiographie als Screeningmethode für PAH geeignet? 7
3.2 Ist die Echokardiographie zur Prognoseabschätzung für PAH geeignet? 7
4 Material und Methoden 8
4.1 Studiendesign und Patienten 8
4.2 Echokardiographie 8
4.2.1 Vena Cava Inferior 9
4.2.2 Zentralvenöser Druck 9
4.2.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz 9
4.2.4 Systolischer Pulmonalarterieller Druck 9
4.2.5 TAPSE 10
4.2.6 Rechtsatriale Achsen und Rechtsatriale Fläche 10
4.2.7 Rechtsventrikuläre Achse 10
4.3 Rechtsherzkatheter 10
4.3.1 Vorbereitung 10
4.3.2 Komplikationen 10
4.3.3 Druckmessung, Systolischer und Mittlerer Pulmonalarterieller Druck und Zentralvenöser Druck via Rechtsherzkatheter 10
4.4 Statistische Auswertung 11

4.4.1 Diagramme 11
4.4.2 Deskriptive Auswertungen 11
4.4.3 Statistische Tests 11
4.4.3.1 Grenzwertwertoptimierungskurve 12
4.4.3.2 Bland-Altman-Diagramm 12
4.4.3.3 Boxplot-Diagramm 12
4.4.4 Überlebensanalyse 12
5 Ergebnisse 13
5.1 Studienpopulation 13
5.1.1 Das PAH-Kollektiv 13
5.1.2 Untersuchungsalter 14
5.2 Ist die Echokardiographie als Screeningmethode für PAH geeignet? 15
5.2.1 Zentralvenöser Druck 15
5.2.1.1 Zentralvenöser Druck via Echo 15
5.2.1.2 Vena Cava Inferior exspiratorisch 16
5.2.1.3 Vena Cava Inferior Atemvariabilität 17
5.2.1.4 Zentralvenöser Druck via Rechtsherzkatheter 17
5.2.1.5 Vergleich Zentralvenöser Druck via Echo und Rechtsherzkatheter 18
5.2.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck 20
5.2.2.1 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo 20
5.2.2.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter 21
5.2.2.3 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter 22
5.2.2.4 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo und Rechtsherzkatheter 22
5.2.2.5 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo und mittlerer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter 24
5.2.2.6 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Grenzwertbestimmung 25
5.2.2.7 Formel für $mPAP_{RHK}$' 26
5.2.2.8 Trikuspidalklappeninsuffizienz 28
5.2.2.9 Einfluss der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf den Systolischen Pulmonalarteriellen Druck via Echo 29
5.2.2.10 Einfluss der Höhe des Systolischen Pulmonalarteriellen Druck via Echo auf sich selbst 30
5.3 Ist die Echokardiographie zur Prognoseabschätzung für PAH geeignet? 31
5.3.1 Systolischer Pulmonalarterieller Druck 31
5.3.1.1 Pulmonalarterieller Druck 31
5.3.1.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Überleben 31

5.3.1.3 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter Überleben 32
5.3.1.4 Vergleich Überleben zwischen $sPAP_{Echo}$ und $mPAP_{RHK}$ 33
5.3.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz 33
5.3.2.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz Häufigkeitsverteilung 33
5.3.2.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz Überleben 33
5.3.3 TAPSE 35
5.3.3.1 TAPSE Häufigkeitsverteilung 35
5.3.3.2 TAPSE Überleben 35
5.3.4 Rechtes Atrium 37
5.3.4.1 Rechtes Atrium ordinal 37
5.3.4.2 Rechtsatriale kurze Achse 37
5.3.4.3 Rechtsatriale lange Achse 38
5.3.4.4 Rechtsatriale Fläche 39
5.3.4.5 RAord Überleben 39
5.3.4.6 RAord in Maßzahlen 40
5.3.5 Rechter Ventrikel 41
5.3.5.1 Rechter Ventrikel ordinal 41
5.3.5.2 Rechtsventrikulärer Querdurchmesser 42
5.3.5.3 Rechter Ventrikel ordinal Überleben 43
Rechter Ventrikel ordinal in Maßzahlen 44
6 Diskussion 45
6.1 Ist die Echokardiographie als Screeningmethode für PAH geeignet? 45
6.1.1 Vergleich Zentralvenöser Druck via Echo und Rechtsherzkatheter 45
6.1.1.1 Vergleich Zentralvenöser Druck mit anderen Studien 46
6.1.1.2 Vena Cava Inferior 48
6.1.1.3 Zentralvenöser Druck Konklusion für die Klinik und Ausblick 48
6.1.2 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo und Rechtsherzkatheter 48
6.1.2.1 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck mit anderen Studien 48
6.1.2.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Einflussfaktoren 51
6.1.2.3 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck Bestimmung mittels $mPAP_{RHK}$' Formel 51
6.1.2.4 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Screening-Grenze 53
6.1.2.5 Systolischer Pulmonalarterieller Druck Konklusion für die Klinik und Ausblick 54
6.1.3 Schlussfolgerung – Das Echo als Screeningmethode für PAH 54
6.2 Ist die Echokardiographie zur Prognoseabschätzung für PAH geeignet? 55
6.2.1 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo 55

6.2.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz 56
6.2.3 TAPSE 56
6.2.3.1 TAPSE Vergleich mit anderen Studien 56
6.2.4 Rechtes Atrium 57
6.2.5 Rechter Ventrikel 57
6.2.6 Schlussfolgerung – Das Echo zur Prognoseabschätzung für PAH 58
6.3 Limitation 59
7 Schlussfolgerung / Zusammenfassung 60
8 Summary 61
9 Abkürzungsverzeichnis 62
10 Tabellenverzeichnis 64
11 Abbildungsverzeichnis 65
12 Literaturverzeichnis 66
13 Eidesstattliche Erklärung 70
14 Danksagung 71

2 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH). Deren diagnostische Möglichkeiten werden folgend evaluiert und verglichen.

2.1 Definition

Pulmonale Hypertonie (PH) ist die persistierende Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mittlerer PAP, mPAP) auf ≥25 mmHg in Ruhe, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK).[33] Die PH ist multifaktorieller Ätiologie und verläuft progredient.[25] Die PAH ist zudem definiert mit pulmonalarteriellem Wedge Druck (PAWP) ≤15 mmHg, zum Ablauf der Messung siehe 4.3.3.

2.2 Ätiologie

Die PH wird in den ESC/ERS Guidelines 2015[25] in sieben Hauptgruppen unterteilt. 1. Pulmonalarterielle Hypertonien (PAH), 1´. pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD für engl. pulmonary veno-occlusive disease) und/oder pulmonal-kapilläre Hämangiomatose (PCH), 1´´. persistierende PH des Neugeborenen (PPHN), 2. PH mit Linksherzerkrankung, 3. mit Lungenerkrankung oder Hypoxämie assoziierte PH, 4. PH infolge chronisch-thrombembolischer Erkrankungen (CTEPH) sowie 5. sonstige Arten. Die 1. Gruppe der PAH wird wie folgt eingeteilt[25]:

Tabelle 1 Einteilung Pulmonale Hypertonie

1. idiopathische PAH (IPAH)
2. hereditäre PAH (FPAH)
   - 2.1. Bone-morphogenic-protein-Rezeptoren 2 (BMPR2)
   - 2.2. Andere Mutationen
     Activin receptor-like Kinase 1 (ALK1), Endoglin (mit oder ohne hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie), BMPR1B, SMAD9
3. Drogen- und Toxin-induziert
4. PAH assoziiert mit (APAH)
   - 4.1. Kollagenose
   - 4.2. HIV-Infektion
   - 4.3. portale Hypertension
   - 4.4. angeborene Herzerkrankungen
   - 4.5. Schistosomiasis

Tabelle 1 beschreibt die Einteilung der Pulmonalen Hypertonie nach den ESC/ERS Guidelines 2015[25]. PAH = pulmonalarterielle Hypertonie.

2.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie beruht auf Veränderungen der Gefäßwände des Lungenkreislaufsystems. Vasokonstriktion und strukturelle Veränderungen der Gefäße, wie

Querschnittverengung (vaskuläres Remodeling), Rückgang der Elastizität und Verlust von Gefäßen (Rarefikation) steigern den pulmonalen Widerstand. Dadurch erhöht sich die Rechtsherzbelastung so stark, dass es dilatiert und hypertrophiert, Rechtsherzversagen mit Tod ist die mögliche Folge.[48]

2.4 Histopathologie

Das vaskuläre Remodeling der Lunge ist charakterisiert durch komplexe Gefäßläsionen, die Hyperplasie und Fibrosierung der Intima durch Einlagerung von Fibroblasten und glatten Muskelzellen, sowie die Hypertrophie und Hyperplasie der Media und Adventitia durch Bindegewebe und elastische Fasern. Komplexe Läsionen sind fokale Proliferationen aus Bindegewebe, elastischen Fasern und glatten Muskelzellen, die sich an kleinen Arterien distal der vaskulären Veränderungen und an arteriellen Verzweigungen befinden. Diese können mit Arteriitis einhergehen. Als „De Novo"-Muskularisierung wird die pathologische Zunahme an Muskelzellen ehemals nur partiell muskularisierter, präkapillärer Gefäße bezeichnet.[60]

2.5 Epidemiologie

Die geringste Prävalenz liegt bei 15 PAH Patienten und 5,9 IPAH Patienten pro Millionen Einwohner. Die geringste Inzidenz beträgt 2,4 erwachsene Patienten pro Millionen Einwohner.[24] Weder Alter, noch Zeit seit Auftreten der Symptome, noch das Geschlecht spielen eine Rolle im Verlauf der Erkrankung.[42]

2.6 Klinik

Die Klinik der Patienten ist unspezifisch. Sie stellt sich durch Atemlosigkeit, Müdigkeit, Leistungsabfall, Angina, Synkopen und zunehmende belastungsabhängige Dyspnoe dar. In schweren Fällen tritt diese auch in Ruhe auf.

Die schweren Fälle mit erworbener Rechtsherzbelastung fallen auf durch den akzentuierten zweiten Herzton, ein systolisches Herzgeräusch der Trikuspidalklappeninsuffizienz, ein diastolisches Geräusch der Pulmonalklappeninsuffizienz und den dritten Herzton. Zudem finden sich eine Jugularvenenstauung, Hepatomegalie, Beinödeme, Aszites und kalte Extremitäten. Die Lunge zeigt für gewöhnlich keine auskultatorischen Auffälligkeiten.[25]

2.7 Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich entlang der Leitlinien (ERS und ESC Guidelines)[25] für Pulmonale Hypertonie auf diverse Untersuchungen. Im EKG zeigen sich Rechtsherz (RH)-Belastungszeichen in Form von rechtsventrikulärer Hypertrophie, rechter Lagetyp, Belastungsstörungen des Rechten Ventrikels (RV) wie Rechtsschenkelblöcke,

Erregungsrückbildungsstörungen über der Vorderwand und in den inferioren Ableitungen, P-Pulmonale, sowie Rhythmusstörungen. Im Röntgenthorax stellen sich ebenso eine Vergrößerung des rechten Herzens da, sowie prominente zentrale Pulmonalarterien und rarefizierte periphere Gefäße. In der Lungenfunktion stellt sich typischerweise eine verminderte Diffusion dar. Die Blutgasanalytik zeigt verminderte CO_2-Werte durch Hyperventilation bei normalen bis erniedrigten O_2-Werten. In der Echokardiographie (Echo) stellt sich auch der hypertrophierte und dilatierte RV dar, das dilatierte rechte Atrium (RA), das Septum bewegt sich paradox und kann D-förmig sein, sowie erhöhte systolische pulmonalarterielle Drücke (sPAP) und eine verminderte Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Trikuspidalklappenebenen-Bewegung, TAPSE). Eine High-Resolution Computertomographie bzw. eine Ventilation- und Perfusionsszintigrafie schließen eine CTEPH aus. Goldstandard ist der RHK, welcher unter anderem Drücke und Herzzeitvolumen erfasst. Dieser setzt den Patienten der Gefahr einer invasiven Untersuchung aus. [25, 30, 50]

Für Prognose und Verlauf haben sich folgende Untersuchungen etabliert: klinische Untersuchung, Luftnot-Einteilung nach WHO, EKG, kapilläre BGA, 6 Minuten-Gehtest, Spiroergometrie, BNP/NT-proBNP, Echo, RHK.[30]

2.7.1 Transthorakale Echokardiographie

In unserer Studie wird genauer auf das Echo eingegangen, verglichen mit dem Goldstandard RHK. Das Echo ist für Screening- und zur Verlaufskontrolle sehr gut geeignet, aber niemals zur Diagnosestellung ausreichend[35]. Eine Messung mittels RHK ist zur Diagnose-Sicherung immer nötig.

Für eine gründliche Untersuchung wird empfohlen folgende Werte zu ermitteln, die Größe des RV und RA, die rechtsventrikuläre systolische Funktion, z. B. als TAPSE, sowie sPAP inklusive geschätztem Zentralvenösem Druck (ZVD, bzw. ZVD_{Echo} via Echo). Weitere Aspekte der PH sind z. B. die paradoxe Bewegung oder die Abflachung des normalerweise zum rechten Herzen (RH) gebogenen Interventrikularseptums.[44, 55] Der Focus unserer Studie liegt auf den folgenden Parametern.

2.7.1.1 TAPSE

Die TAPSE, korreliert gut mit der Prognose der Patienten und der RV-Funktion. Sie ist einfach zu bestimmen, reproduzierbar und unabhängig von der RV-Geometrie. Eine TAPSE von 18 mm oder darüber ist prognostisch günstig wohingegen 14 mm oder weniger besonders schlecht ist.[9, 23, 37]

2.7.1.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck, Trikuspidalklappeninsuffizienz

Zur Schätzung des echokardiographisch erhobenen sPAP ($sPAP_{Echo}$) wird die Messmethode nach Bernoulli verwendet (siehe 4.2.3), diese wurde bereits häufig validiert. Trotz Ungenauigkeiten ist sie die dafür am besten geeignetste nicht-invasive Methode.[44] Wie präzise können die Untersucher unseres Expertenzentrums nach Bernoulli den $sPAP_{Echo}$ abschätzen? Was sind hier die Grenzen der Genauigkeit, wodurch werden diese beeinflusst?

Zum Messen des $sPAP_{Echo}$ wird die TI, die Trikuspidalklappeninsuffizienz, benötigt. Diese korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Erkrankung.[9] Logisch wäre eine Korrelation dieser Parameter mit der Rechtsherzinsuffizienz (RHI) -bedingten Dilatation, lässt sich dieser Zusammenhang darstellen?

2.7.1.3 Zentralvenöser Druck und Vena Cava Inferior

Die Vena cava inferior (VCI) gibt anhand ihrer Größe und Atemvariabilität Rückschlüsse auf den ZVD. Ein erhöhter ZVD gibt Hinweise auf eine RHI.[55] Es gibt diverse Vorgehensweisen zur Abschätzung, in die auch weitere Kriterien mit einfließen können. Ist unsere genutzte Methode vergleichsweise genau?

2.7.1.4 Rechtes Atrium und rechter Ventrikel

Die Größe des RA lässt sich aufgrund einer eher runden Form einfacher bestimmen als die des RV. Der RV folgt einer komplexen Geometrie, deren Berechnung aufwändig ist. Ein gutes Flächenergebnis ergibt das Umfahren des größten Lumens des RV. Akkurater als die Bestimmung der Fläche ist das 3D Echo zur Bestimmung des RH-Volumens.[47] Solche modernen Methoden widerspiegeln immer besser das Ergebnis, was auch durch den Goldstandard MRT ermittelt wird, und sogar mit wachsender Reliabilität.[19] Da die 3D Methode noch nicht verbreitet ist, und sich anderweitig das RV-Volumen schwer berechnen lässt, wird auf die RV-Fläche (RVA) zurückgegriffen. Darüber ist die rechtsatriale Fläche (RAA) ein wichtiger Parameter. Diese geht gut einher mit der RV-Funktion und den klinischen Verläufen.[31] Können unsere Daten das bestätigen? Die Größe des RA korreliert mit der RHI, bzw. mit der TI. Ein balloniertes RA spricht für eine dekompensierte oder terminale RHI. Valide Grenzwerte aus großen Studien konnten bisher nicht gezeigt werden.[55] Eignen sich einfache Distanzmessungen der Kammern, um eine Prognose und den Krankheitsverlauf sicherer darstellen zu können? Gibt es Unterschiede zwischen den RA- und RV-Parametern in der Prognosefähigkeit? In [30, 45] werden Grenzwerte diskutiert, lassen sich diese so bestätigen oder gar neue Erkenntnisse gewinnen? Unsere umfangreichen Daten damit zu vergleichen ist sinnvoll und kann ggf. die Grenzwerte bestärken.

2.7.2 Rechtsherzkatheter

Bei einem $sPAP_{Echo}$ ab 50 bzw. ab 37 mmHg mit weiteren PH-Zeichen ist ein RHK indiziert. Mindestens jeweils ein Parameter aus zwei der folgenden Gruppen müssen hierfür PH-Zeichen vorweisen[25]:

Tabelle 2 PH-Zeichen

Ventrikel	Pulmonalarterien	VCI und rechtes Atrium
• Basaldurchmesser-Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel >1,0 • Abflachen des Septums (gemessen als Linksventrikulärer Exzentritätsindex >1,1)	• Rechtsventrikuläre Ausfluss-Doppler-Akzelerationszeit <105 ms und/oder systolische Einkerbung • Frühe diastolische Regurgitations-geschwindigkeit >2,2 m/s • Pulmonalartieren-durchmesser >25 mm	• VCI >21 mm mit vermindertem inspiratorischen Kollaps (<50 % beim Schniefen, <20 % bei normaler Inspiration) • Rechtsatriale Fläche endsystolisch >18 cm²

Tabelle 2 beschreibt die Einteilung der Pulmonalen Hypertonie nach den ESC/ERS Guidelines 2015[25]. VCI = Vena cava inferior

Der RHK ist nach wie vor der Goldstandard zur Diagnose PAH. Ab 25 mmHg mittlerer PAP ($mPAP_{RHK}$) wird die Diagnose gestellt (folgend als PH-positiv bezeichnet, <25 mmHg als PH-negativ), 21–24 mmHg sind grenzwertig, bis 20 mmHg ist normal.[50] Der mittlere RA-Druck liegt physiologisch bei 2–6 mmHg. Hinter der Trikuspidalklappe wird der RV-Druck beim Gesunden mit diastolisch bis zu 5 mmHg und systolisch bis zu 30 mmHg erreicht.[34] Ebenso wird die pulmonal-vaskuläre Resistance (PVR) erfasst. Hämodynamische Veränderungen werden erfasst und zudem kann anhand der Vasoreagibilität die pharmakologische Wirksamkeit der getesteten Substanzen Rückschlüsse auf die individuelle optimale Therapie geben.[50, 53] Jedoch ist der RHK mit geringer Morbidität und Mortalität verbunden. Seltene Komplikationen sind hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen, Katheter-Knotenbildung, Klappenschädigungen und punktionsbedingte Komplikationen. Sehr selten sind ein Lungeninfarkt oder eine Pulmonalarterienruptur möglich.

2.7.3 Prognoseweisende Diagnostik

Als markante prognostische Faktoren stellen sich bisher das Alter, die PAH-Ätiologie, die WHO-Schweregradeinteilungen in Grad 0 – IV, Vorhandensein von Perikarderguss, der Bedarf an Sauerstoff im 6 Minuten-Gehtest und das Brain-Natriuretic-Peptide heraus.[3] In unserer Studie wird das Hauptaugenmerk auf echokardiographisch erhobenen Faktoren liegen. Wie gut eignet sich das Echo für prognostische Zwecke? Stellt das Echo als praktisch komplikationsfreie Untersuchung eine sinnvolle Ergänzung zum RHK dar?

2.8 Therapie

Es wird empfohlen, die Diagnostik und Therapie in einem Expertenzentrum durchzuführen. Psychosomatische oder psychologische sowie soziale Betreuung sind wichtig. Körperliche Überanstrengungen, die zu Synkopen oder Beschwerden wie Dyspnoe und thorakalen Schmerzen usw. führen, sollten vermieden werden, wobei sich ein gezieltes körperliches Training förderlich auswirkt. Dieses sollte jedoch derzeit nur in speziell für die PAH geschulten Einrichtungen stattfinden und bedarf einer weiteren wissenschaftlichen Exploration. Patientinnen mit PAH sollten eine Schwangerschaft aufgrund der erhöhten Mortalität vermeiden.[5] Eine entsprechende Beratung sowie eine zuverlässige Kontrazeption sind notwendig, wobei auch Interaktionen mit der PAH-Medikation auftreten können. Flugreisen und Reisen in Höhen über 1500 m sind zu vermeiden, sofern keine adäquate Oxygenierung sichergestellt ist. Regelmäßige Influenza- und Pneumokokken-Impfungen werden empfohlen.

Die medikamentöse Therapie der PAH wird in die Basistherapie und die spezifische Therapie eingeteilt. Eine medikamentöse Heilung der PAH ist derzeit noch nicht möglich. Jedoch lässt sich das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen. Zur Basistherapie gehören die oralen Antikoagulanzien bei Vorhofflimmern oder Embolien, Diuretika bei Flüssigkeitsretention, die individuell abhängige Sauerstofftherapie und die antiarrhythmische Behandlung.

Zur spezifischen Therapie gehören Kalzium-Antagonisten und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Bosentan und Ambrisentan. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren wie Sildenafil und Tadalafil sind ebenfalls anzuwenden. Prostanoide werden inhaliert oder als s.c./i.v. Dauerinfusion verabreicht. Kombinationsschemata werden zunehmend häufiger eingesetzt und erreichen verbesserte Behandlungsresultate.

Operative Therapien bestehen in der Atrioseptostomie und der Lungen- bzw. Herz-Lungen-Transplantation, wenn die konservative Therapie kein ausreichendes Behandlungsergebnis darstellt.[25, 28, 61]

3 Studienkontext

Unsere Studie soll zwei übergeordnete Fragen beantworten. Zum Ersten inwieweit sich das Echo als Screening und zum Zweiten zur Prognoseabschätzung eignet, da es eine vielversprechende non-invasive Alternative zum invasiven und somit risikobehafteten RHK als Goldstandard darstellt. Zudem fehlt es noch an Studien mit praxisnahen Bedingungen, also mehreren fachkundigen Untersuchern und größeren Probandenzahlen auf dem Gebiet der PAH. Diese Kriterien erfüllt unsere Studie. Ebenso konnten viele der Verläufe bis über 10 Jahre verfolgt werden.

3.1 Ist die Echokardiographie als Screeningmethode für PAH geeignet?

Dies soll geprüft werden mittels $sPAP_{Echo}$. Lässt sich daraus der $mPAP_{RHK}$ ableiten, über welchen die Diagnose gestellt wird? Welche Faktoren führen zu Abweichungen der $sPAP_{Echo}$ Messungen? Da der $sPAP_{Echo}$ zu einem bedeutenden Teil aus ZVD_{Echo} besteht, wird dessen Genauigkeit ebenso analysiert. Welche Methode zur Abschätzung des ZVD_{Echo} ist am besten geeignet? Lässt sich sogar die RHK-Untersuchungen zur Diagnosestellung ersparen? Bei hohen $sPAP_{Echo}$ Werten sei die Diagnose möglich[25, 30]. Können wir die Werte der aktuellen Guidelines[25] bestätigen? Was beeinflusst die Echoparameter in ihrer Genauigkeit?

3.2 Ist die Echokardiographie zur Prognoseabschätzung für PAH geeignet?

Hierzu werden ausgewählte Werte untersucht, ob sie das Überleben vorhersagen können, nämlich der $sPAP_{Echo}$, die TI, die TAPSE und die RH-Dimensionen. Ist der RHK zur Prognoseabschätzung dem Echo überlegen (am Beispiel $sPAP_{RHK}$)?

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und Patienten

Es wurde für diese retrospektive Studie ausschließlich die KAOS Datenbank des Universitätsklinikums Gießen nach Patienten mit durch RHK nachgewiesener PAH im Zeitraum vom 2. September 1994 bis 13. Oktober 2009 durchsucht. Auf 466 Patienten trafen diese Kriterien zu. Patienten mit anderer PH, wie z. B. CTEPH wurden nicht berücksichtigt.

Da die Diagnosen PCH und PVOD vor der Klassifikation 2008 noch als PAH eingruppiert wurden, werden diese Patienten systembedingt berücksichtigt. 25 Patienten waren noch in der Abklärung der Ätiologie, diese werden hier allgemein als PAH bezeichnet.

Im Folgenden ist zu beachten, dass sich die Ergebnisse auf zwei Analysen eines Kollektivs beziehen.
Die „Patienten"-Analyse besteht jeweils nur aus dem ersten Echo eines PH-Spezialisten im Zeitraum von maximal (max) ± 6 Monaten zur Diagnosestellung mittels RHK. Pro Patient ist also nur ein Datensatz vorhanden, insgesamt also 466.

Die „Untersuchungen"-Analyse umfasst zudem auch jedes weitere Echo der genannten Patienten im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen der Erkrankung. Jeder Patient hat somit mehrere Untersuchungen, insgesamt also 2847 Datensätze. Die Untersuchungen zwischen RHK und Echo erfolgten doppelblind.

4.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde mit einem Vivid-i-Echokardiographie-Gerät der Firma General Electric durchgeführt von Echo-erfahrenen Ärzten des UKGM Gießen, folgend als Untersucher bezeichnet.

Zu unterscheiden sind die M-Mode (eindimensional), B-Mode (zweidimensional), CW-Doppler (Continous-Wave Doppler, Geschwindigkeit entlang einer Linie) und PW-Doppler (Pulsed-Wave Doppler, Geschwindigkeit eines Punktes) sowie der Farbdoppler (farblich markierte Geschwindigkeiten im B-Mode). Es steht der apikale Vier-Kammerblick (a4KB), die links parasternale kurze und lange Achse sowie die Einstellung von subcostal zur Verfügung.[18, 43, 46, 55]

4.2.1 Vena Cava Inferior

Die VCI wird beim auf dem Rücken liegenden Patienten von subcostal 0,5 bis 3 cm unter der Einmündung in das RA gemessen, optimaler Weise im M-Mode bei Exspiration und bei Inspiration, folgend als VCIexsp und VCIinsp bezeichnet. Aus der Differenz der beiden im Verhältnis zur VCIexsp ergibt sich die Atemvariabilität (VCIvar) in %.[55]

4.2.2 Zentralvenöser Druck

Zur Orientierung für die Untersucher dient Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln, erstellt nach[55], die entsprechend erhobenen Werte sind als ZVD_{Echo} bezeichnet. Rudski leitet den ZVD aus den Messwerten der VCI ab und bezieht ebenso sekundäre RA Drucküberlastungszeichen (sekRAD) ein. Darunter sind zu verstehen:

- Restriktive diastolische Funktionsstörung des RV
- Trikuspidalklappen-Ratio E/E‘ >6
- Dominierte diastolische Füllung der Lebervenen (systolischer Füllungsanteil <55%)

Ausnahmen bestehen bei intubierten Patienten, Sportlern und jungen (schlanken) Frauen.

Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln

VCIexsp	VCIvar	sekundäre rechtsatriale Drucküberlastungszeichen	ZVD_{Echo}
≤21 mm	>50 %		3 (0–5) mmHg
>21 mm	<50 %		15 (10–20) mmHg
Alle Verbleibenden		keine	3 mmHg
		mindestens eins	8 (5–10) mmHg
	<35%	mindestens eins	15 mmHg
	<20 %	Patienten mit schlechter Mitarbeit	erhöhter Druck (>10 mmHg)

Tabelle 3 dient zur Bestimmung des ZVD_{Echo} bei gemessenem VCIexsp und VCIvar. ZVD_{Echo} = Zentralvenöser Druck nach Rudski[55]; VCIexsp = Durchmesser Vena cava inferior, exspiratorisch in mm; VCIvar = Atemvariabilität der VCIexsp in %

4.2.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die TI wird mit Farbdoppler im a4KB oder per CW-Modus gemessen und gemäß Leitlinien in 4 Grade eingeteilt.[18, 46]

4.2.4 Systolischer Pulmonalarterieller Druck

Die sPAP-Werte ergeben sich aus der vereinfachten Bernoulli-Gleichung. Hierzu wird die Rechtsherzdruckdifferenz (RHDD), also die vierfache quadrierte Spitzengeschwindigkeit des

TI-Jets, zu dem ZVD addiert. Der ZVD entspricht dem RA-Druck. Gemessen wird die TI-Jet-Geschwindigkeit im a4KB mittels PW-Doppler in der Klappenöffnung. Um den PAP mit dem RV-Druck gleichsetzen zu können, darf keine Pulmonalklappenstenose vorliegen. [25, 30, 55]

4.2.5 TAPSE

Gemessen wird die TAPSE im a4KB. Dazu wird der M-Mode an der äußeren Seite des RV in den Ring der Trikuspidal-Klappe gelegt, bis eine kontinuierliche Linie erfasst wird. Die maximale Auslenkung der Ringebene wird gemessen in mm.[23, 37]

4.2.6 Rechtsatriale Achsen und Rechtsatriale Fläche

Im a4KB und subcostal lassen sich die Dimensionen des RA schnell darstellen und als lange Achse (RAlang) und orthogonal dazu als kurze Achse (RAkurz) bestimmen. Normal sind bis zu 5,3 cm und 4,4 cm. Ein gutes Flächenergebnis ergibt das Umfahren des größten Lumens des RA im a4KB.[55]

4.2.7 Rechtsventrikuläre Achse

Im a4KB und subcostal lassen sich die Dimensionen des RV schnell darstellen. Hier wird nur der rechtsventrikuläre Querdurchmesser (RVquer) erfasst, also der breiteste Durchmesser Trikuspidalklappen-nah. Normal sind 4,2 cm.[55]

4.3 Rechtsherzkatheter

4.3.1 Vorbereitung

Da der RHK eine invasive Maßnahme ist, erfolgt neben dem Aufklärungsgespräch eine Blutentnahme zur Bestimmung von Gerinnung, Elektrolyten, sowie Infekt- und Entzündungswerten, Auffälligkeiten sind ggf. zu behandeln. Zudem sind ein sicherer venöser Zugang und ein nichtinvasives Monitoring des Herzens (EKG, Blutdruck, Pulsoxymeter) nötig.

4.3.2 Komplikationen

Da Katheter-assoziierte Infektionen sowie Thrombenbildung eine größere Rolle spielen, wird prophylaktisch mit einmalig 2 g Cefazolin und 5000 IE Heparin als i.v. Bolus vorgebeugt.[34]

4.3.3 Druckmessung, Systolischer und Mittlerer Pulmonalarterieller Druck und Zentralvenöser Druck via Rechtsherzkatheter

In der PH-Ambulanz des UKGM Gießen wird von erfahrenen Untersuchern mittels Seldinger-Technik unter sterilen Bedingungen ein meist rechts-jugularer zentralvenöser Zugang unter Sonografie-Kontrolle geschaffen und über eine Schleuse ein mehrlumiger 7 French großer

und 110 cm langer Messkatheter vom Swan-Ganz-Typ (131 HF7, Edwards Lifesciences ™) vorgeschoben. Bei mutmaßlichem Erreichen des Katheters der Vena cava superior wird der Ballon an der Spitze dilatiert und wird mit dem Blutstrom durch das RA, über die Trikuspidalklappe in den RV, über die Pulmonalklappe in den Truncus pulmonalis geleitet und endet schließlich in einer zufälligen Lungenarterie. Die Druckkurve gibt Rückschlüsse über die aktuelle Position (z. B. den zentralvenösen Druck ZVD_{RHK}, vergleiche Bildmaterial aus[34]). Um korrekte Druckwerte zu erhalten, wird das System in Nullpunktlage auf Höhe des RV vor der ersten Messung und jeder Lageänderung des Patienten geeicht.

Weiter distal der Pulmonalklappe kann im Truncus pulmonalis der systolische ($sPAP_{RHK}$), der diastolische, und der mittlere PAP erhoben werden. Beim Erreichen der Wedge-Position, also wenn der Ballon beim weiteren Vorschieben eine Pulmonalarterie verschließt, wird der PAWP bestimmt.[34, 41]

4.4 Statistische Auswertung

Die Statistiken und Abbildungen für diese Ausarbeitung sind mit Hilfe von SPSS 21.0 (IBM) angefertigt. Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2007 gesammelt, ebenso wurden die Abbildungen und Tabellen damit erstellt. Die Beratung und Prüfung der Ergebnisse erfolgte durch Dr. Henning Gall und Dr. Ralf-Hasso Bödecker.

4.4.1 Diagramme

Technisch bedingt ist es bei nicht allen Diagrammbeschriftungen möglich, tiefgestellte Schrift zu benutzen. In diesen Fällen ist z. B. „$sPAP_{RHK}$“ als „sPAP RHK“ dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden die Achsen der Graphen beschnitten, jedoch nur soweit dass noch alle Punkte dargestellt sind.

4.4.2 Deskriptive Auswertungen

Hier sind die Werte in Säulendiagrammen dargestellt und beschrieben als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) bei Normalverteilung, bzw. als Median [Interquartilsabstand] bei links- oder rechtsgipfligen Verteilungen. Der jeweilige x-Wert der Säule gibt die obere Grenze der eingeschlossenen Werte an.

4.4.3 Statistische Tests

Zum Einsatz kam der parametrische T-Test und der Chi-Quadrat-Test (Chi^2). Wenn eine Signifikanz von $p < 0,05$ zutraf, wurde der Test als statistisch signifikant angesehen. Über dessen Korrelationskoeffizient R wurde wie folgt entschieden: $R < 0,4$ nicht relevant, $R \geq 0,4$ schwach klinisch relevant, $R > 0,6$ klinisch relevant und $R > 0,8$ klinisch hochrelevant. Die

Berechnung nach Spearman wurde für Korrelationen mit mindestens einer ordinalen Variable verwendet und nach Pearson für intervallskalierte Variablen untereinander.[7]

4.4.3.1 Grenzwertwertoptimierungskurve

Siehe z. B. Abbildung 14 $sPAP_{Echo}$ Grenzwertoptimierungskurve. Diese Kurve (engl. ROC – Receiver Operating Characteristic Curve) vergleicht die Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez) bei verschieden angenommenen Grenzwerten (engl. Cutoff) miteinander, um das Optimum zu bestimmen.[2]

4.4.3.2 Bland-Altman-Diagramm

Siehe z. B. Abbildung 6 $ZVD_{RHK} - ZVD_{Echo}$ Bland-Altman. Vergleiche von unterschiedlichen Messmethoden werden mit dem Bland-Altman-Streudiagramm gezogen. Es wird die Differenz der zu vergleichenden Messungen auf der y-Achse gegen deren Mittelwert auf der x-Achse aufgetragen. 95% der Werte befinden sich zwischen der oberen und unteren Grenze. Diese werden gebildet aus dem Mittelwert ± SD * 1,96.[6, 29]

4.4.3.3 Boxplot-Diagramm

Dieses stellt die Verteilung der Werte übersichtlich dar. Siehe z. B. Abbildung 16 $mPAP_{RHK'}$ Vergleich Boxplot. Der dicke Balken im Kasten ist der Median, die Kastengrenzen sind das 25. und 75. Perzentil, die Antennen sind die Whisker, die Kreise markieren Ausreißer und solche mit mehr als drei Interquartilsabständen sind mit einem * gekennzeichnet. Auch hier gilt, wenn zum Vergleich eine Differenz auf der y-Achse dargestellt ist, so zeigen die negativen Werte einen größeren Subtrahenden an, z. B. ist in Abbildung 16 $mPAP_{RHK'}$ Vergleich Boxplot beim Boxplot „$mPAP_{RHK} - sPAP_{Echo}$“ der Median des $sPAP_{Echo}$ größer als der des $mPAP_{RHK}$.

4.4.4 Überlebensanalyse

Siehe z. B. Abbildung 20 $sPAP_{Echo}$ Kaplan-Meier. Diese Kaplan-Meier-Kurve stellt auf der y-Achse das Überleben in Prozent der verschiedenen Gruppen dar. Die Zeit ist auf der x-Achse in Monaten nach Diagnosestellung erfasst. Ein durchgezogener waagerechter Strich zeigt die zum Zeitpunkt noch vorhandenen Überlebenden, ein senkrechter Strich darauf beschreibt eine Zensur. Dies ist ein Patient, der nicht weiter verfolgt werden konnte, jedoch fand kein Todesereignis an dem Zeitpunkt statt. Die Anordnung der Kurvenbeschriftung rechts entspricht immer der Anordnung der Kurvenendpunkte, zur einfacheren Orientierung.

Dazu ist jeweils eine Tabelle mit den Überlebenden in % nach 1, 3, 5 und 10 Jahren dargestellt, sowie der Gesamtzahl an Patienten der jeweiligen Gruppe.[62]

5 Ergebnisse

5.1 Studienpopulation

5.1.1 Das PAH-Kollektiv

Tabelle 5 Übersicht Daten fasst die genutzten Daten zusammen. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 15 und 88 Jahren, 2/3 sind Frauen, 1/3 sind Männer, vergleiche ebenso Tabelle 4 Diagnosen und Geschlechter und Kapitel 5.1.2. Die VCIexsp ist in 50 % der Fälle gestaut, und in 75 % eingeschränkt atemvariabel. Der ZVD_{RHK} ist in 24 % der Fälle pathologisch, der $mPAP_{RHK}$ zeigt, wie zu erwarten, mit 96 % bei fast allen Patienten eine PH an und die TI beträgt im Mittel Grad 2. Die TAPSE ist im Mittel mit 18 mm angegeben. Die meisten RA sind deutlich dilatiert. Das Überleben 10 Jahre nach Diagnosestellung beträgt 54,4 %.

Tabelle 4 Diagnosen und Geschlechter

Diagnose	Häufigkeit	Anteil
PAH unklarer Ätiologie	36	7,73 %
pulmonale venookklusive Erkrankung	21	4,51 %
pulmonal-kapilläre Hämangiomatose	1	0,21 %
Idiopathische PAH	198	42,49 %
Hereditäre PAH	2	0,43 %
Drogen und Toxin induzierte PAH	3	0,64 %
Kollagenose-assoziierte PAH	102	21,89 %
HIV-assoziierte PAH	20	4,29 %
portale Hypertension-assoziierte PAH	25	5,36 %
angeborene Herzerkrankungen-assoziierte PAH	58	12,45 %
Gesamt	**466**	**100,00 %**
Männer	160	34,33 %
Frauen	306	65,67 %

Tabelle 4 stellt die Anzahl der Probanden der jeweiligen PAH-Erkrankung dar. PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie

Tabelle 5 Übersicht Daten

	Alter in Jahren	**ZVD_{Echo}** in mmHg	**VCIexsp** in mm	**VCIvar** in %	**ZVD_{RHK}** in mmHg
Gesamtzahl	466	372	48	48	318
MW / Median*	54,50	5*	21	39	6*
SD / IQA*	15,26	3*	6	21	7*
Minimum	15	1	10	2	-2
Maximum	88	22	44	100	30

	$sPAP_{Echo}$ in mmHg	**$sPAP_{RHK}$** in mmHg	**$mPAP_{RHK}$** in mmHg	**TI** ordinal	**TAPSE** in mm
Gesamtzahl	299	264	299	414	311
MW / Median*	70	81	49	2*	18
SD / IQA*	24	24	17	2*	6
Minimum	15	23	10	0	6
Maximum	160	181	113	4	37

	RAkurz in mm	**RAlang** in mm	**RAA** in cm²	**RVquer** in mm
Gesamtzahl	88	89	12	46
MW / Median*	50	57	27*	51
SD / IQA*	10	10	8*	14
Minimum	25	28	13	18
Maximum	80	89	35	86

*Tabelle 5 gibt Überblick über alle Daten der Studie., MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IQA = Interquartilenabstand, * = Median bzw. IQA dargestellt, ZVD_{Echo} = ZVD (Zentralvenöser Druck) per Echo (Echokardiographie), ZVD_{RHK} = ZVD per RHK (Rechtsherzkatheter), VCIexsp = VCI (Vena cava inferior) exspiratorischer Durchmesser, VCIvar = VCI Atemvariabilität, $sPAP_{Echo}$ = systolischer PAP (pulmonalarterieller Druck) per Echo, $sPAP_{RHK}$ = systolischer PAP mittels RHK, $mPAP_{RHK}$ = mittlerer PAP per RHK, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz-Grad, TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, RAord = RA (rechtes Atrium) ordinal erfasst (0 = nicht dilatiert, 1 = leicht dilatiert, 2 = deutlich dilatiert), RAkurz = kurze Achse des RA, RAlang = lange Achse des RA, RAA = Fläche des RA, RVord = RV (= Rechter Ventrikel) ordinal erfasst (0 = nicht dilatiert, 1 = leicht dilatiert, 2 = deutlich dilatiert), RVquer = RV Querdurchmesser*

5.1.2 Untersuchungsalter

Abbildung 1 Untersuchungsalter zeigt die Häufigkeitsverteilung des Alters aller Patienten zum Untersuchungstag. Von 466 Untersuchungen (100% aller Patienten) sind die intervallskalierten, doppelgipfligen Daten erfasst. Die Altersspanne erstreckt sich von minimal 15 bis maximal 88 Jahre. Das mittlere Alter liegt bei 54,50 Jahren ± 15,26 Jahren. Die Altersgipfel liegen bei ca. 43-45 und 64-66 Jahren.

Abbildung 1 Untersuchungsalter

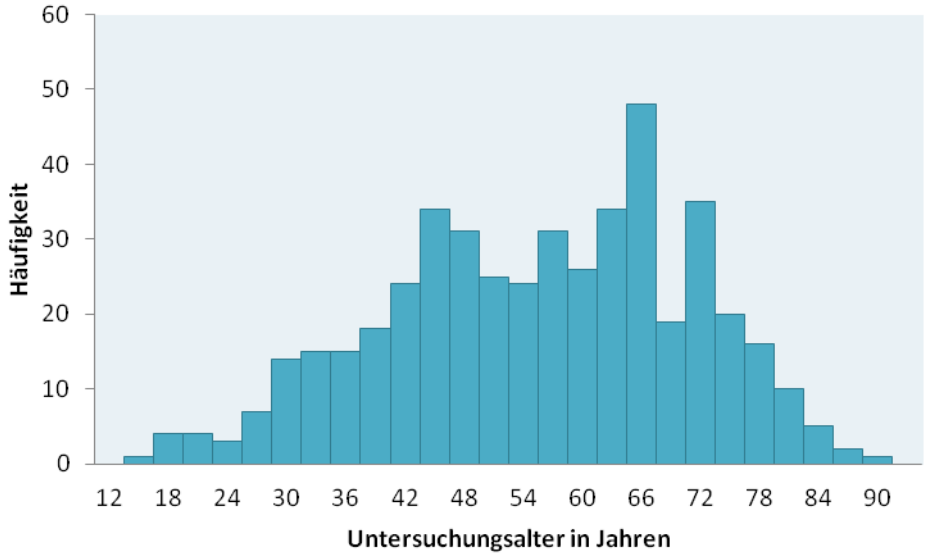

Abbildung 1: Häufigkeit der Untersuchungen pro Lebensalter, jeweils in 3-Jahres Säulen.

5.2 Ist die Echokardiographie als Screeningmethode für PAH geeignet?

5.2.1 Zentralvenöser Druck

5.2.1.1 Zentralvenöser Druck via Echo

Abbildung 2 ZVD_{Echo} zeigt die Häufigkeitsverteilung des ZVD_{Echo} bei 372 Untersuchungen (80 % der Patienten). Der ZVD_{Echo} erstreckt sich von minimal 1 bis maximal 22 mmHg und erreicht seinen Median bei 5 mmHg [3 mmHg].

Normwerte herrschen bei Drücken von 0–10 mmHg [53]. Diese sind hier am meisten vertreten. Mit 27 Werten größer als 10 mmHg sind also nur 7 % der notierten ZVD pathologisch.

Abbildung 2 ZVD_{Echo}

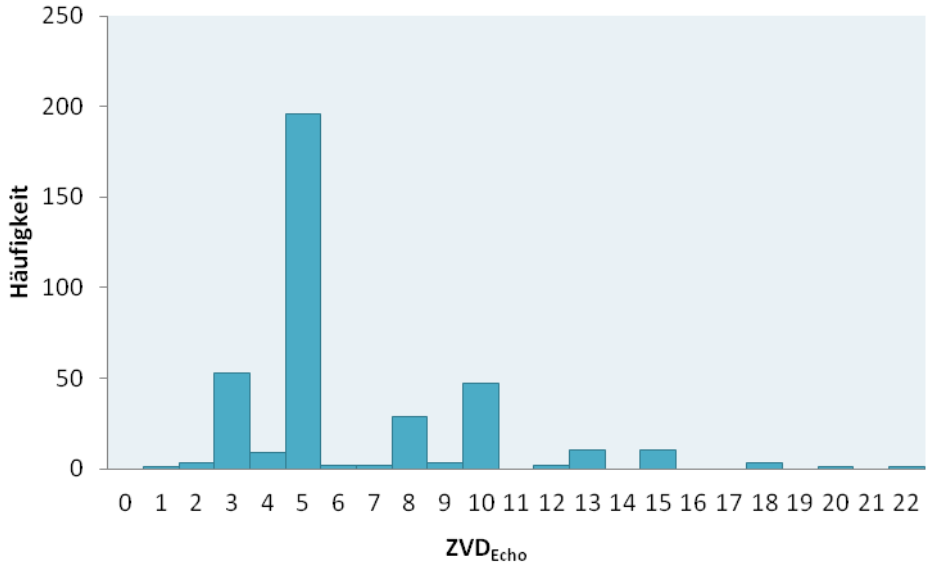

Abbildung 2: Häufigkeit des ZVD_{Echo} = Zentralvenöser Druck, echokardiographisch ermittelt

5.2.1.2 Vena Cava Inferior exspiratorisch

Abbildung 3 VCIexsp zeigt die Häufigkeitsverteilung der VCIexsp bei 48 Untersuchungen (10 % der Patienten). Die VCIexsp erstreckt sich von minimal 10 bis maximal 44 mm und erreicht ihren Mittelwert bei 21 mm mit einer SD von ±6 mm. Die VCI gilt bei größer 20 mm als gestaut. Auf 24 Werte trifft dies zu, dies entspricht 50 % der gemessenen VCIexsp.

Abbildung 3 VCIexsp

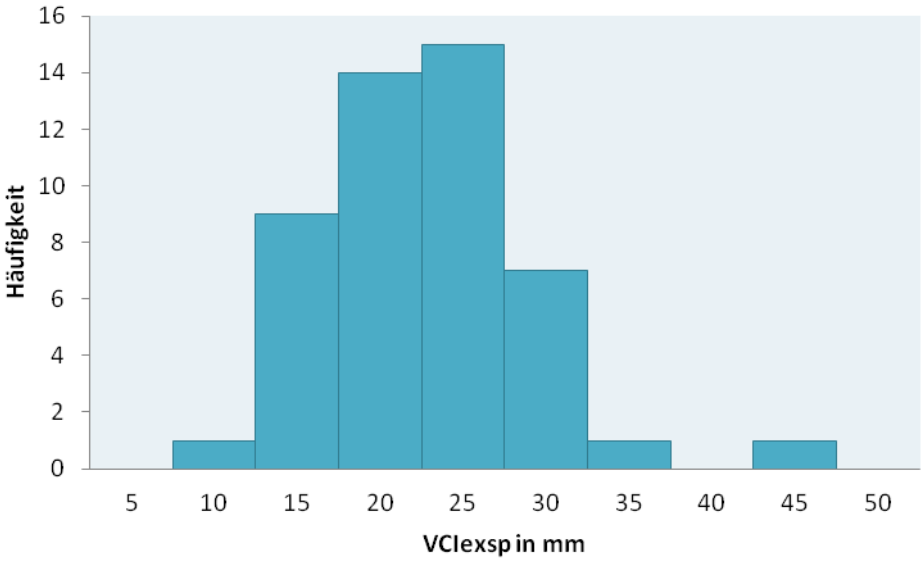

Abbildung 3: Häufigkeit der VCIexsp = Vena cava inferior Durchmesser bei Exspiration in mm

5.2.1.3 Vena Cava Inferior Atemvariabilität

Abbildung 4 VCIvar zeigt die Häufigkeitsverteilung der VCIvar bei 48 Untersuchungen (10 % der Untersuchungen). Die VCIvar erstreckt sich von minimal 2 bis maximal 100 % und erreicht ihren Mittelwert bei 39 % mit einer SD von ±21 %.

Die VCIvar ist nur aus den Wertepaaren von VCIexsp und VCIinsp möglich. Davon sind 75 % (36 von 48 Werten) eingeschränkt atemvariabel (19-mal <50 %, 15-mal <30 % und 2-mal <5 %).

Abbildung 4 VCIvar

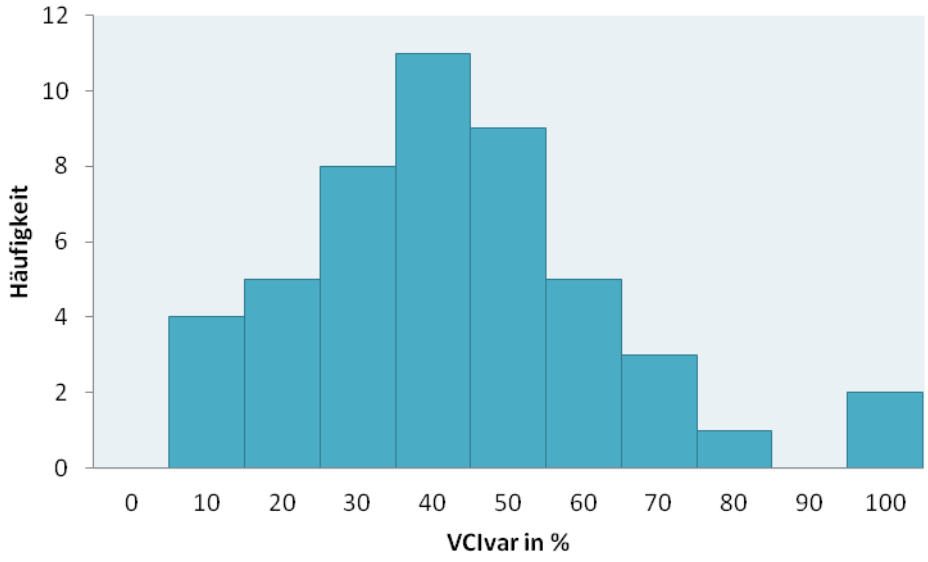

Abbildung 4: Häufigkeit der VCIvar = Vena cava inferior Atemvariabilität

5.2.1.4 Zentralvenöser Druck via Rechtsherzkatheter

Abbildung 5 ZVD_{RHK} zeigt die Häufigkeitsverteilung des ZVD_{RHK} bei 318 Untersuchungen (68% der Patienten). Der ZVD_{RHK} erstreckt sich von minimal -2 bis maximal 30 mmHg und erreicht seinen Median bei 6 mmHg [7 mmHg].

Normwerte herrschen bei Drücken von 0–10 mmHg[53]. Diese sind hier am meisten vertreten. Es sind hierbei 77 Werte über 10 mmHg pathologisch, also 24 % der notierten ZVD_{RHK}.

Abbildung 5 ZVD_{RHK}

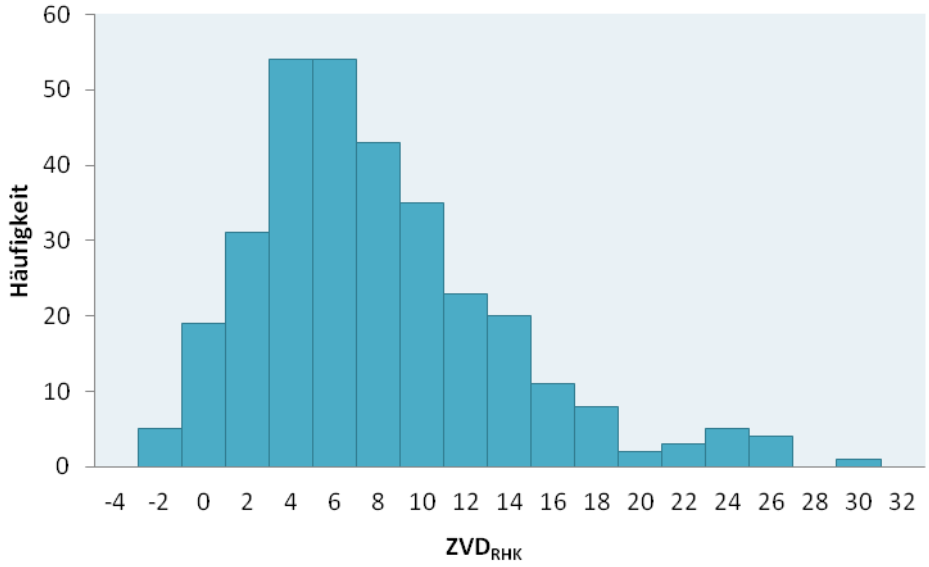

Abbildung 5: Häufigkeit des ZVD_{RHK} = Zentralvenöser Druck per Rechtsherzkatheter gemessenen.

5.2.1.5 Vergleich Zentralvenöser Druck via Echo und Rechtsherzkatheter

Es stellt sich die Frage, wie gut der ZVD_{Echo} verwertbar ist. Hierzu wird er mit ZVD_{RHK} verglichen.

Abbildung 6 ZVD_{RHK} – ZVD_{Echo} Bland-Altman vergleicht den ZVD_{RHK} mit dem ZVD_{Echo} und zeigt, dass der ZVD_{Echo} im Mittel um 1 mmHg niedriger angegeben ist. Bei unserem ZVD_{RHK} von 6 mmHg [7 mmHg] entspricht dies einer Abweichung von ca. 16%. Die meisten Werte sind weit gestreut mit Abweichungen von -10 bis +11 mmHg. Es zeigt sich eine Überschätzung des Echos im niedrigen und eine Unterschätzung im hohen ZVD-Bereich. Ebenso auffällig ist die insgesamt inhomogene Streuung der Werte. Es zeigt sich eine systematische Abweichung.

Der ZVD_{Echo} lässt sich nur schwer mit dem ZVD_{RHK} vergleichen. Die SD ist zudem zu hoch.

Abbildung 6 ZVD_{RHK} – ZVD_{Echo} Bland-Altman

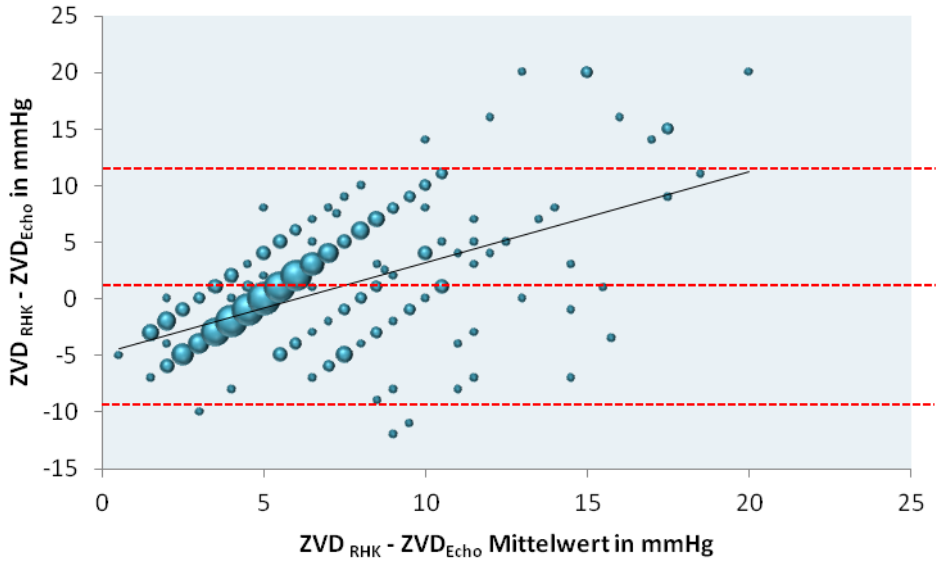

Abbildung 6 vergleicht mittels Bland-Altman Diagramm den ZVD_{RHK} mit ZVD_{Echo}. Der Mittelwert liegt bei 1 mmHg, die obere Grenze bei 11 mmHg und die untere Grenze bei -10 mmHg. Die Trendlinie ist durchgezogen. Die größten Punkte zeigen das 16-fache Vorhandensein der Wertepaare an. ZVD = Zentralvenöser Druck, ZVD_{Echo} = echokardiographisch erhobener ZVD, ZVD_{RHK} = ZVD mittels Rechtsherzkatheter

Die Abbildung 7 ZVD_{RHK} – ZVD_{Echo} Streudiagramm vergleicht den ZVD_{Echo} mit dem ZVD_{RHK}. Hierfür liegen von 255 Patienten (55% der Patienten) Wertepaare vor, welche im Idealfall identisch sein sollten, vgl. mit der gestrichelten Linie. Zu erkennen ist jedoch eine deutliche Abweichung der Trendlinie von der Ideallinie mit R = 0,342 ($p << 0,01$). 32 % (82 von 255 Patienten) hatten eine Abweichung von mindestens 5 mmHg, was der Schwelle zwischen den ZVD-Klassen nach Rudski entspricht, vgl. Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln. Ein Drittel der Patienten ist somit nicht in der korrekten ZVD-Klasse.

Abbildung 7 ZVD_{RHK} – ZVD_{Echo} Streudiagramm

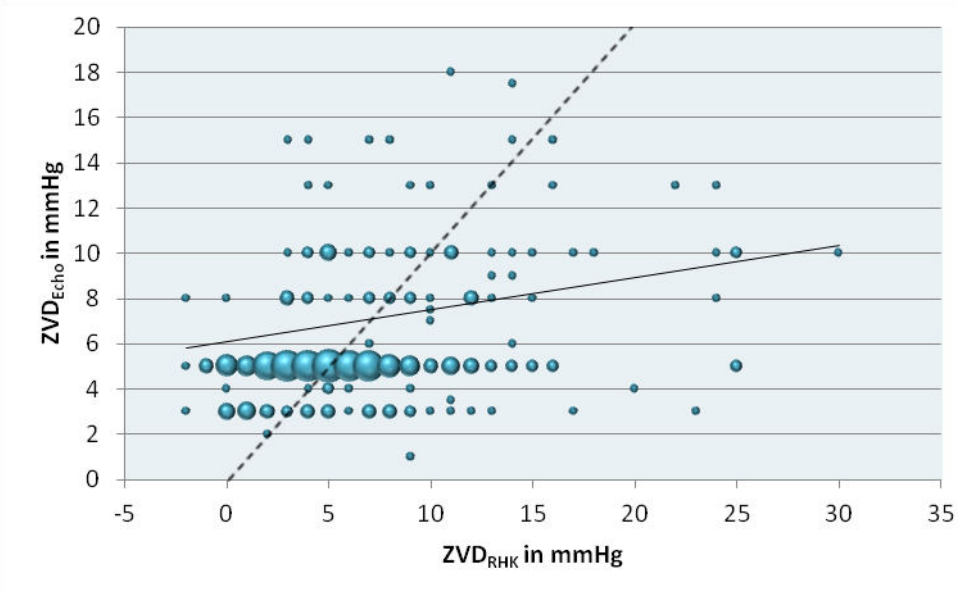

Abbildung 7 zeigt den Zusammenhang von ZVD_{RHK} und ZVD_{Echo}. Die größten Punkte zeigen das 16-fache Vorhandensein der Wertepaare an, hier bei 5mmHg ZVD_{Echo} und 5 mmHg ZVD_{RHK}. Die gestrichelte Linie gibt die erwartete Verteilung an, also dass z. B. 10 mmHg sowohl im Echo als auch im RHK erhoben wurden. Die durchgezogene Linie ist die Trendline der Werte. ZVD = Zentralvenöser Druck, ZVD_{Echo} = echokardiographisch erhobener ZVD, ZVD_{RHK} = ZVD mittels Rechtsherzkatheter

5.2.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck

5.2.2.1 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo

Abbildung 8 $sPAP_{Echo}$ zeigt die Häufigkeitsverteilung des $sPAP_{Echo}$ bei 299 Untersuchungen (64 % der Patienten). Der $sPAP_{Echo}$ erstreckt sich von minimal 15 bis maximal 160 mmHg und erreicht seinen Mittelwert bei 70 mmHg mit einer SD von ±24 mmHg.

Abbildung 8 $sPAP_{Echo}$

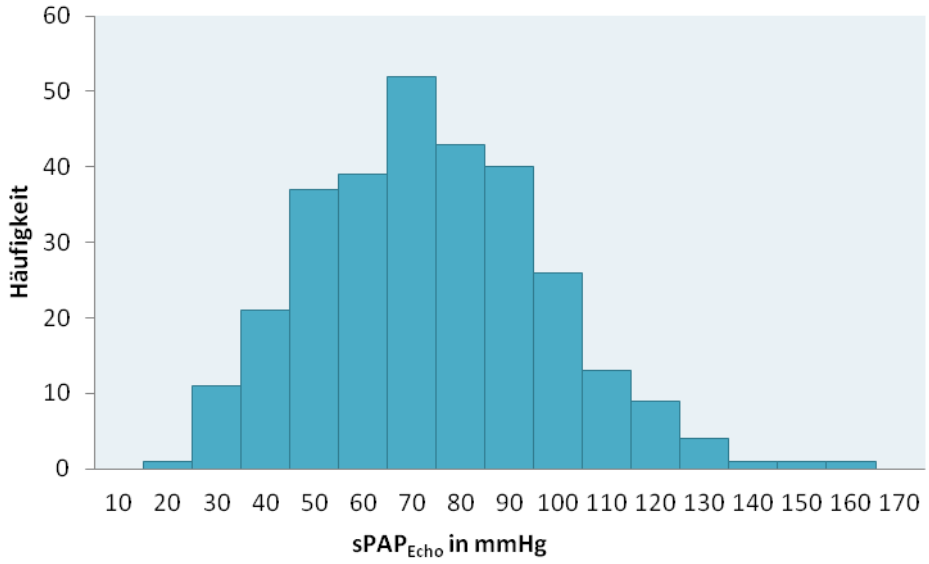

Abbildung 8: Häufigkeit der $sPAP_{Echo}$-Werte = systolischer pulmonalarterieller Druck, echokardiographisch.

5.2.2.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter

Abbildung 9 $sPAP_{RHK}$ zeigt die Häufigkeitsverteilung des $sPAP_{RHK}$ bei 264 Untersuchungen (57 % der Patienten). Der $sPAP_{RHK}$ erstreckt sich von minimal 23 bis maximal 181 mmHg und erreicht seinen Mittelwert bei 81 mmHg mit einer SD von ±24 mmHg.

Abbildung 9 $sPAP_{RHK}$

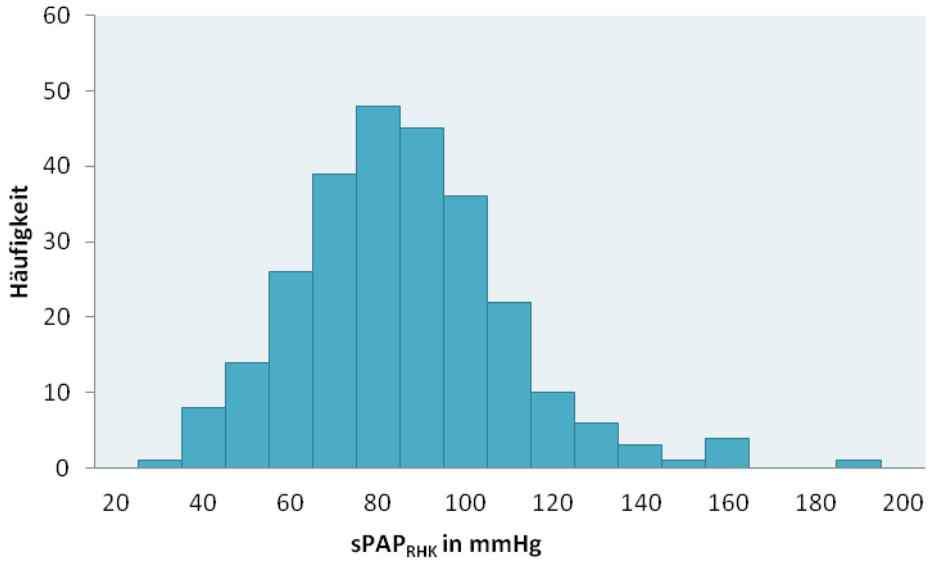

Abbildung 9: Häufigkeit der $sPAP_{RHK}$ Werte = systolischer pulmonalarterieller Druck in mmHg, ermittelt per Rechtsherzkatheter.

5.2.2.3 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter

Abbildung 10 $mPAP_{RHK}$ zeigt die Häufigkeitsverteilung des $mPAP_{RHK}$ bei 299 Untersuchungen (64 % der Patienten). Der $mPAP_{RHK}$ erstreckt sich von minimal 10 bis maximal 113 mmHg und erreicht seinen Mittelwert bei 49 mmHg mit einer SD von ±17 mmHg. Der Großteil der Messungen, also 96 % (288 von 299 Werten) ist PH-positiv.

Abbildung 10 $mPAP_{RHK}$

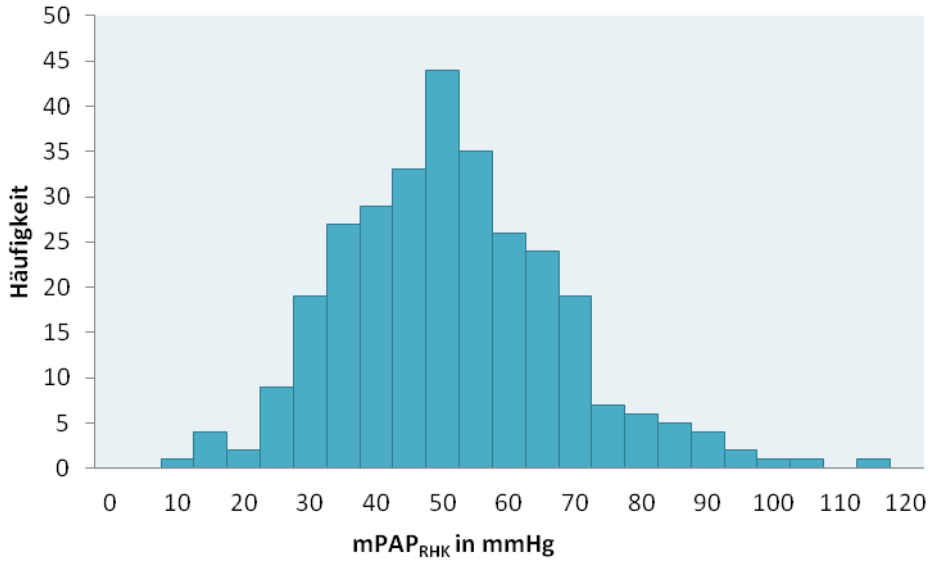

Abbildung 9: Häufigkeit der $mPAP_{RHK}$-Werte = mittlerer pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter.

5.2.2.4 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo und Rechtsherzkatheter

Abbildung 11 $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$ Bland-Altman vergleicht den $sPAP_{RHK}$ mit dem $sPAP_{Echo}$ von 264 Personen (57 % der Probanden) und zeigt, dass der $sPAP_{Echo}$ im Mittel um 10 mmHg niedriger angegeben ist. Bei unserem $sPAP_{RHK}$ von 81 ±24 mmHg entspricht dies einer Abweichung von ca. 12%. Die meisten Werte sind weit gestreut mit Abweichungen von -36 bis 55 mmHg. Der Trend zeigt sich stabil. Bei Werten ab ca. 100 mmHg nimmt die Streuung jedoch merklich zu. 62 % (164 von 264 Patienten) werden mit mehr als 10 mmHg falsch geschätzt.

Abbildung 11 $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$ Bland-Altman

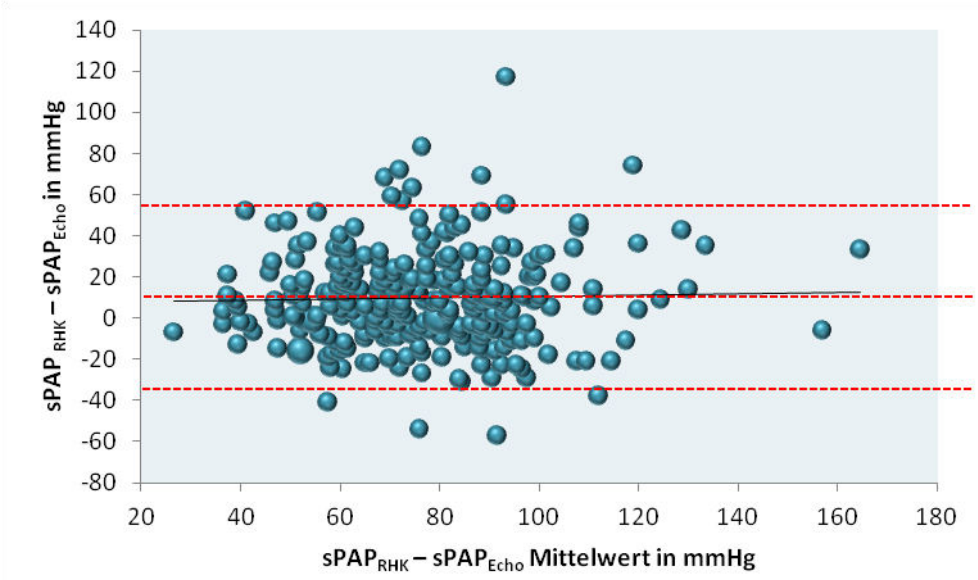

Abbildung 11 vergleicht mittels Bland-Altman Diagramm den $sPAP_{RHK}$ und $sPAP_{Echo}$. Der Mittelwert liegt bei 10 mmHg, die obere Grenze bei 55 mmHg und die untere Grenze bei -36 mmHg. Die Trendlinie ist durchgezogen, nahe dem Mittelwert. Die größten Punkte zeigen das 3-fache Vorhandensein der Wertepaare an. $sPAP_{RHK}$ = sPAP (systolischer pulmonalarterieller Druck) via Rechtsherzkatheter, $sPAP_{Echo}$ = sPAP echokardiographisch

Die Abbildung 12 $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$ Streudiagramm vergleicht ebenso $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$. Die Werte sind von 264 Personen (57 % der Probanden) ermittelt. Der lineare Zusammenhang ist R = 0,514 (p << 0,01).

Abbildung 12 $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$ Streudiagramm

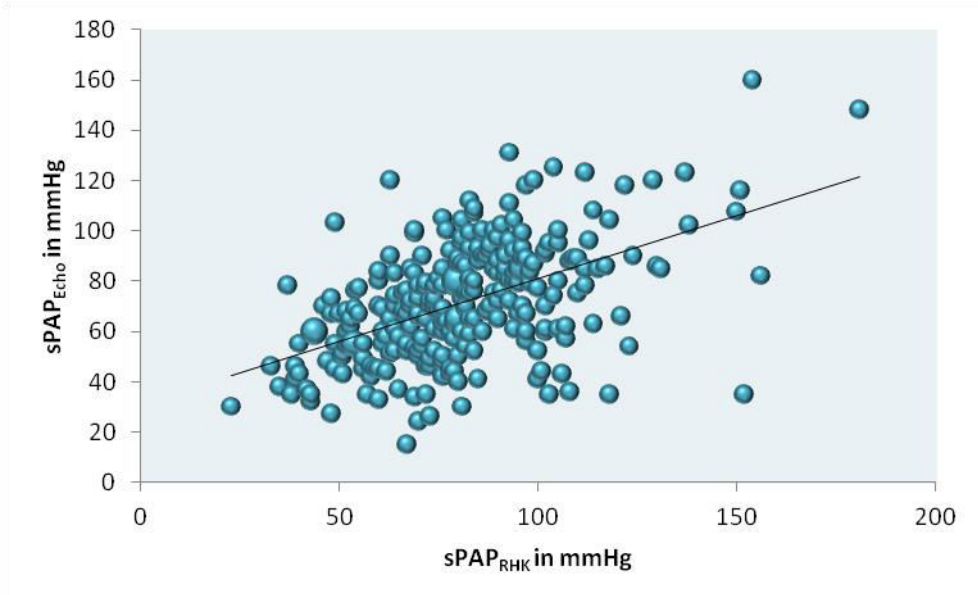

Abbildung 12: Vergleich von $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$. Die größeren Kugeln stellen doppelt vertretene Wertepaare dar. Zudem ist die Trendlinie dargestellt. $sPAP_{RHK}$ = sPAP (systolischer pulmonalarterieller Druck) via Rechtsherzkatheter, $sPAP_{Echo}$ = sPAP echokardiographisch

Vergleicht man die RHDD (also $sPAP_{Echo}$ ohne ZVD_{Echo}) mit $sPAP_{RHK}$ ohne ZVD_{RHK}, so ergibt sich ein noch geringerer Zusammenhang in Form von Pearson R = 0,491 ($p << 0,01$) als mit den inkludierten ZVD-Werten.

5.2.2.5 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo und mittlerer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter

Die Abbildung 13 $sPAP_{Echo}$ mit $mPAP_{RHK}$ Streudiagramm vergleicht $mPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$. Die Werte sind von 299 Personen (64 % der Probanden) ermittelt, R = 0,564 bei $p << 0,01$. Die Patienten sind hier ausschließlich PH-positiv ab einem $sPAP_{Echo}$ von ≥49 mmHg, interessanterweise zeigt auch die eingezeichnete Trendlinie diesen Wert an (0,8 x 25 mmHg + 29 mmHg).

Abbildung 13 $sPAP_{Echo}$ mit $mPAP_{RHK}$ Streudiagramm

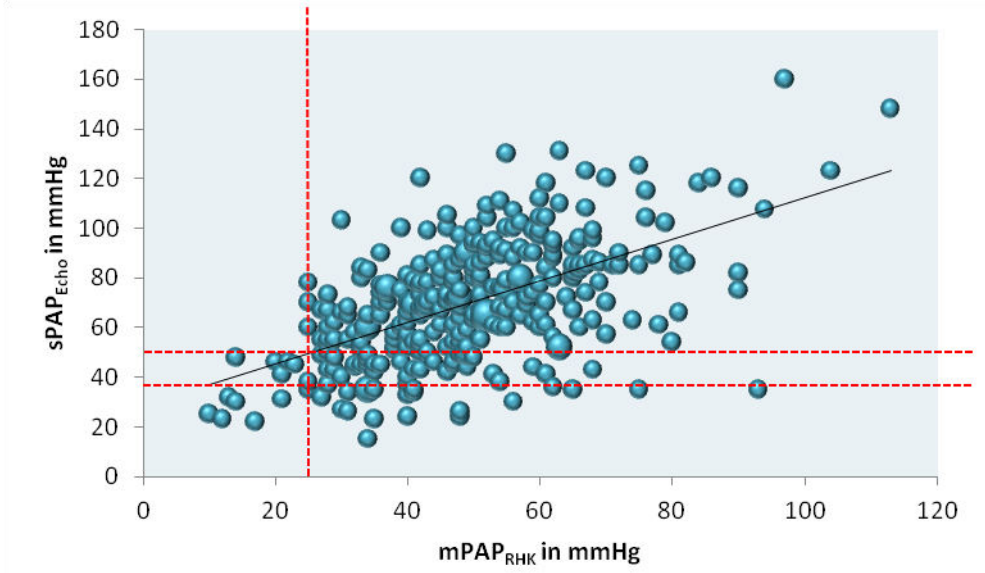

Abbildung 13: vergleicht den $mPAP_{RHK}$ mit dem $sPAP_{Echo}$. Die größte Kugel stellt dreifach vertretene Wertepaare dar. Zudem ist die Trendlinie dargestellt. Die waagerecht gestrichelten Linien geben die 37 (mögliche PH) und 51 mmHg (wahrscheinliche PH) Grenze für den $sPAP_{Echo}$ an[30], und die senkrechte die 25 mmHg PH-Grenze für den $mPAP_{RHK}$. $mPAP_{RHK}$ = mittlerer pulmonalarterieller Druck, ermittelt per Rechtsherzkatheter, $sPAP_{Echo}$ = systolischer pulmonalarterieller Druck, echokardiographisch ermittelt

Die gestrichelten Linien unterteilen die Abbildung 13 mittels zweier Kreuze in die Definitionsgrenzen von PH[30]. Jeweils im unteren linken Quadranten sind die echokardiographisch richtig erkannten PH-negativen Patienten, oben rechts richtig PH-positive, oben links falsch PH-positive und unten rechts falsch PH-negative.

5.2.2.6 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Grenzwertbestimmung

In Abbildung 14 $sPAP_{Echo}$ Grenzwertoptimierungskurve und Tabelle 6 $sPAP_{Echo}$ Grenzwerte sind Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez) verschiedener $sPAP_{Echo}$-Grenzwerte miteinander verglichen. Bei den $sPAP_{Echo}$-Grenzen nach Grünig[30] von ≥37 mmHg zeigen sich 9 % falsche Schätzung der RHK-Diagnose, bei ≥51 mmHg schon 20 %. In Rudski[55] und Strange[56] wird von einem Grenz-$sPAP_{Echo}$ ≥41 mmHg ausgegangen, welcher bei uns insgesamt 11 % falsch negative und positive Werte ergibt. Optima stellen sich für die Sens mit 97 % bei ≥33 mmHg mit nur 5 % falschen Werten und für die Spez mit 100 % bei ≥49 mmHg mit nur 17 % falschen Werten dar. ≥49 mmHg hat auch insgesamt das beste Verhältnis aus Sens und Spez (vgl. Produkt aus Sens und Spez), ab ≤32 mmHg sinkt die Spez auf 45% und weniger.

Abbildung 14 $sPAP_{Echo}$ Grenzwertoptimierungskurve

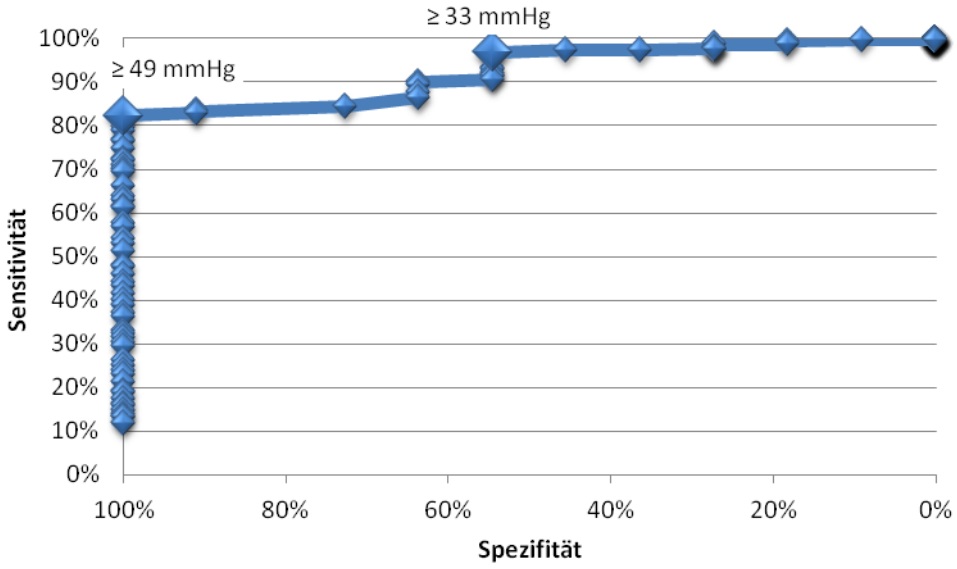

Tabelle 6 $sPAP_{Echo}$ Grenzwerte

$sPAP_{Echo}$ ≥	**33 mmHg**	**37 mmHg**	**41 mmHg**	**49 mmHg**	**51 mmHg**
Bedeutung	Optimale Sensitivität	PH möglich nach[30]	PH nach[55]	Optimale Spezifität	PH wahrs. nach[30]
richtig positiv	279	267	261	237	229
richtig negativ	6	6	6	11	11
falsch negativ	9	21	27	51	59
falsch positiv	5	5	5	0	0
falsche Abschätzungen	5 %	9 %	11 %	17 %	20 %
Sensitivität	96,88 %	92,71%	90,63 %	82,29 %	79,51 %
Spezifität	54,55 %	54,55%	54,55 %	100,00 %	100,00 %
positiver Vorhersagewert	98,24 %	98,16%	98,12 %	100,00 %	100,00 %
negativer Vorhersagewert	40,00 %	22,22%	18,18 %	17,74 %	15,71 %
Produkt aus Sens und Spez	52,84 %	50,57 %	49,43 %	82,29 %	79,51 %

Abbildung 14 und Tabelle 6 zeigen die Sens und Spez des $sPAP_{Echo}$ bezogen auf den $mPAP_{RHK}$ ≥25 mmHg als Diagnosegrenze der PH. Tabelle 6 zeigt ausgewählte Werte, Abbildung 14 zeigt die Sens und Spez der $sPAP_{Echo}$-Grenzwerte von ≥1 bis ≥99 mmHg an. Die beiden großen Rauten markieren die optimalen Punkte bei ≥33 und ≥49 mmHg. PH = Pulmonale Hypertonie, wahrs. = wahrscheinlich, $sPAP_{Echo}$ = systolischer pulmonalarterieller Druck echokardiographisch, $mPAP_{RHK}$ = mittlerer pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter.

5.2.2.7 Formel für $mPAP_{RHK}$'

Inwiefern lässt sich der $sPAP_{Echo}$ nutzen, um daraus RHK-relevante Ergebnisse abzuleiten?

Es ist sinnvoller, mithilfe des $sPAP_{Echo}$ den $mPAP_{RHK}$ anstatt den $sPAP_{RHK}$ voraussagen zu können, da der $sPAP_{Echo}$ mit dem $mPAP_{RHK}$ besser korreliert (R = 0,564 vs. 0,514) und eine verhältnismäßig schmale Konfidenzintervall(KI)-Breite aufweist (81 mmHg).

Der $sPAP_{Echo}$ hat somit einen besseren Zusammenhang zum $mPAP_{RHK}$ als zum $sPAP_{RHK}$. Dies lässt sich durch die generell niedrigeren Werte des mPAP untermauern, welche dem häufig niedriger geschätzten $sPAP_{Echo}$ somit näher liegen.

Mit Hilfe von Excel wird der optimale Zusammenhang in einem Bland-Altman Diagramm abgeleitet:

$$\mathbf{mPAP_{RHK}' = sPAP_{Echo} * 0{,}68 + 2\ mmHg}$$

Zur Überprüfung der Formel, werden die errechneten Werte aus $mPAP_{RHK}$' mit $mPAP_{RHK}$ verglichen, siehe Abbildung 15 $mPAP_{RHK}$ – $mPAP_{RHK'}$ Bland-Altman. Der Mittelwert liegt bei den 299 Personen (64 % der Probanden) nahe 0 mmHg, die KI-Breite ist mit 61 mmHg (-31 und +30 mmHg) recht weit, aber deutlich schmaler als zwischen $sPAP_{Echo}$ – $mPAP_{RHK}$ (KI-Breite 81 mmHg). Der Trend orientiert sich an der Nulllinie. Die Werte streuen zwischen 40 und 80 mmHg vermehrt.

Abbildung 15 $mPAP_{RHK}$ – $mPAP_{RHK}$' Bland-Altman

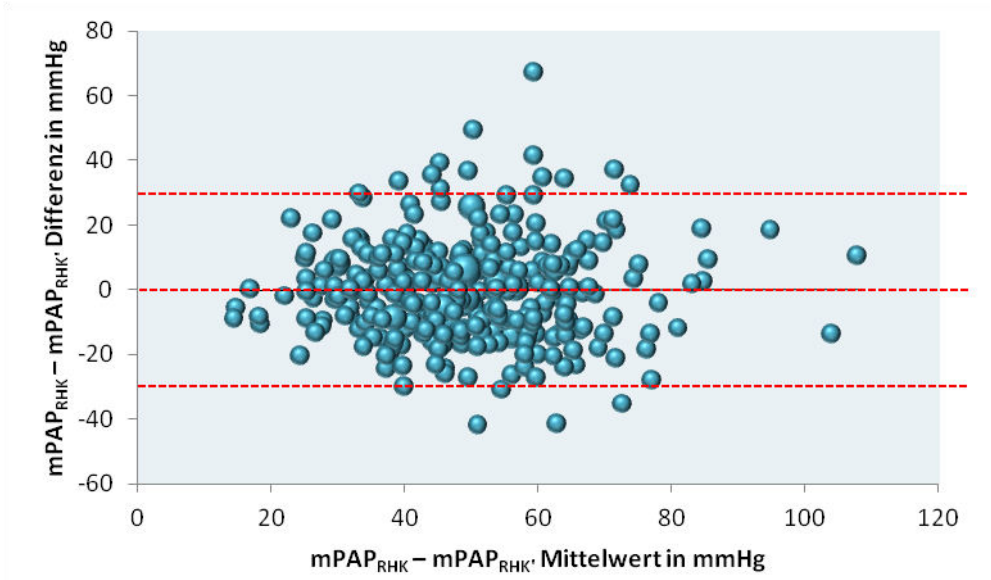

*Abbildung 15 vergleicht mittels Bland-Altman-Diagramm den $mPAP_{RHK}$ und $mPAP_{RHK}$'. Die größten Kugeln stellen dreifach vertretene Wertepaare dar. Die Trendlinie stimmt nahezu komplett mit dem Mittelwert bei 0 mmHg überein. Die obere Grenze ist bei 30 mmHg und die untere bei -31 mmHg. $mPAP_{RHK}$ = mittlerer pulmonalarterieller Druck mittels Rechtsherzkatheter; $mPAP_{RHK}$' = $sPAP_{Echo}$ * 0,68 + 2 mmHg*

Welche echokardiographische Methode ist zur Bestimmung des PAP, und schlussfolgend der Diagnose PH, am genauesten? Abbildung 16 $mPAP_{RHK'}$ Vergleich Boxplot und Tabelle 7 $mPAP_{RHK'}$ Vergleich vergleichen die Differenzen von $sPAP_{Echo}$ mit $sPAP_{RHK}$ und $mPAP_{RHK}$, sowie die Differenzen der $mPAP_{RHK}$'-Formel zum $mPAP_{RHK}$. Am günstigsten ist die Ermittlung des $mPAP_{RHK}$ aus der $mPAP_{RHK}$'-Formel. Es bestätigen sich ein wesentlich genauer abgeschätzter Mittelwert sowie eine geringere SD.

Abbildung 16 $mPAP_{RHK}$' Vergleich Boxplot

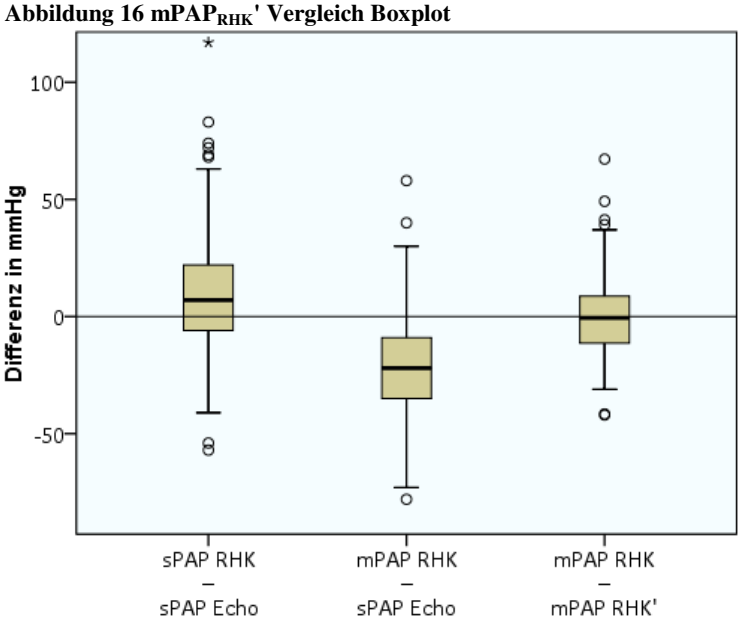

Tabelle 7 $mPAP_{RHK}$' Vergleich

	$sPAP_{RHK}$ – $sPAP_{Echo}$	$mPAP_{RHK}$ – $sPAP_{Echo}$	$mPAP_{RHK}$ – $mPAP_{RHK}$'
N	264	299	299
min	-57	-78	-42
max	117	58	67
med	7	-21	-1
25.P	-6	-35	-11
75.P	22	-8	9
SD	23	20	16

*Abbildung 16 und Tabelle 7 stellen Differenzen dar. $sPAP_{Echo}$ = sPAP (= systolischer pulmonalarterieller Druck) echokardiographisch, $sPAP_{RHK}$ = sPAP via RHK (= Rechtsherzkatheter), $mPAP_{RHK}$ = mittlerer pulmonalarterieller Druck via RHK, $mPAP_{RHK}$' = $sPAP_{Echo}$ * 0,68 + 2 mmHg, N = Gesamtzahl, folgende Werte in mmHg: min = Minimum, max = Maximum, med = Median, 25.P = 25. Perzentile, 75.P = 75. Perzentile, SD = Standardabweichung*

Die Formel bestätigt die optimalen Grenzwerte (Sens ≥33 und Spez ≥49 mmHg) fast genau ebenso. Ab einem $sPAP_{Echo}$ von 34 mmHg ist ein $mPAP_{RHK}$' von ≥25 mmHg anzunehmen. Die SD ist mit 16 mmHg vergleichsweise gering. Folglich sind 50 mmHg $sPAP_{Echo}$ nötig, damit ca. 85 % der Messungen zu korrekten Ergebnissen führen. Für eine 96 %-ige Wahrscheinlichkeit ist ein Wert von 55 mmHg nötig, und für 99,9 % sind 72 mmHg nötig. Zum Vergleich, unsere Untersucher konnten eine PH immer korrekt ab einem $sPAP_{Echo}$ ≥49 mmHg diagnostizieren.

5.2.2.8 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Abbildung 17 TI zeigt die Häufigkeitsverteilung der TI, ordinalskaliert. Von 414 Untersuchungen (89 % der Untersuchungen) erstreckt sich die TI von minimal 0 bis maximal 4. Es zeigt sich eine Fokussierung um die Schweregrade TI 1 bis 2.

Abbildung 17 TI

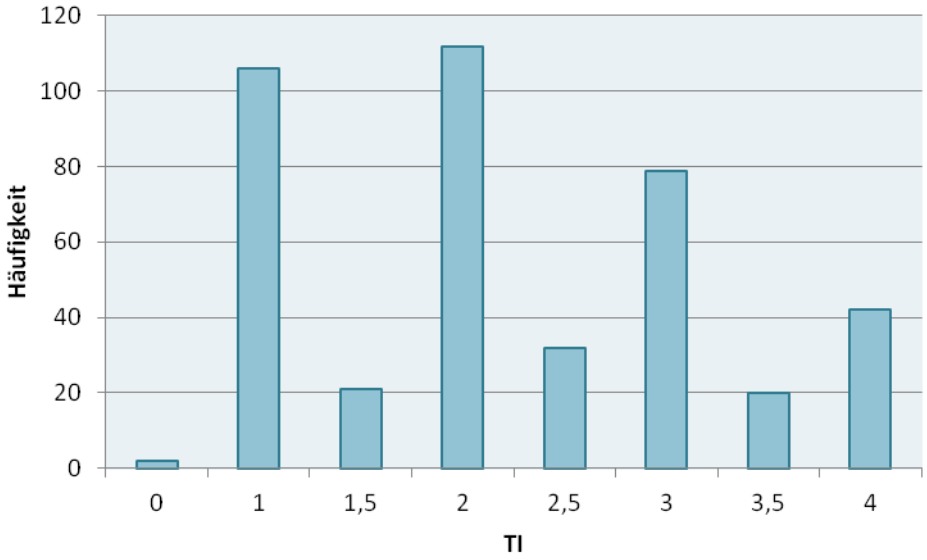

Tabelle 8 TI Häufigkeit

TI-Grad	N
0	2
1	106
1-2	21
2	112
2-3	32
3	79
3-4	20
4	42

Abbildung 17: Häufigkeiten von TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz. Diese Ordinalskala umfasst 0 – nicht messbar, 1 – leicht bis mäßig, 2 – deutlich, 3 – schwer und 4 – massiv. Die Zwischenstufen wurden nicht klar zugeordnet.

5.2.2.9 Einfluss der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf den Systolischen Pulmonalarteriellen Druck via Echo

In Abbildung 18 $sPAP_{Echo}$ Einfluss von TI Boxplot und Tabelle 9 $sPAP_{Echo}$ Einfluss von TI erkennt man die Abhängigkeit der Genauigkeit des $sPAP_{Echo}$ von der jeweiligen TI. Die Genauigkeit ist angegeben als Differenz von $sPAP_{Echo}$ zum $sPAP_{RHK}$. Es zeigt sich, dass niedrige TI-Grade, also 1 bis 2, zu höheren mittleren Abweichungen führen, $sPAP_{Echo}$ unterschätzt somit den $sPAP_{RHK}$. Hingegen sind bei schweren TI-Graden ab 2–3 die Mediane näher an der Nulllinie, folglich wird der $sPAP_{Echo}$ dort genauer erfasst.

Grad 1–2 haben im Mittel eine deutlichere Abweichung von 16 ±22 mmHg (N = 134), im Vergleich zu Grad 3–4 mit nur 1 ±21 mmHg (N = 112, Grad 2–3 wird zu 3 gezählt).

Abbildung 18 $sPAP_{Echo}$ Einfluss von TI Boxplot

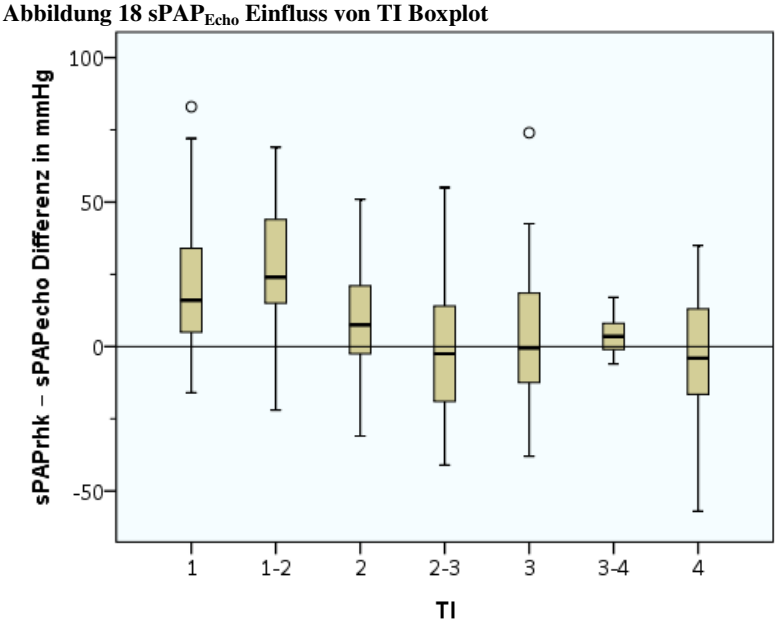

Tabelle 9 $sPAP_{Echo}$ Einfluss von TI

TI-Grad	Median	N
1	16	49
1-2	24	13
2	7,5	72
2-3	-2,5	22
3	-0,5	56
3-4	3,5	10
4	-4	24
Gesamt	9,23	246

Abbildung 18 und Tabelle 9 stellen die Differenz von $sPAP_{Echo}$ zu $sPAP_{RHK}$ dar, in Abhängigkeit von den TI-Graden. N = Gesamtzahl, $sPAP_{Echo}$ = echokardiographisch erhobener sPAP (systolischer pulmonalarterieller Druck), $sPAP_{RHK}$ = via RHK (Rechtsherzkatheter) erhobener sPAP, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

5.2.2.10 Einfluss der Höhe des Systolischen Pulmonalarteriellen Druck via Echo auf sich selbst

In Abbildung 19 $sPAP_{Echo}$ Einfluss der sPAP-Höhe selbst lässt sich die Genauigkeit des $sPAP_{Echo}$ als Differenz zum $sPAP_{RHK}$ durch die Trendlinie abschätzen ($sPAP_{RHK} - sPAP_{Echo} = 0{,}5 * sPAP_{RHK} - 31$ mmHg) bei $R = 0{,}516$ ($p << 0{,}01$). Bei den 264 Personen (57 % der Probanden) wird im Mittel der sPAP von ca. 60 mmHg (62 mmHg) korrekt erfasst, während Werte darunter vom $sPAP_{Echo}$ überschätzt und Werte darüber unterschätzt werden. Im Mittel ist ungefähr pro 2 mmHg $sPAP_{RHK}$ eine Ungenauigkeit von 1 mmHg anzunehmen.

Abbildung 19 $sPAP_{Echo}$ Einfluss der sPAP-Höhe selbst

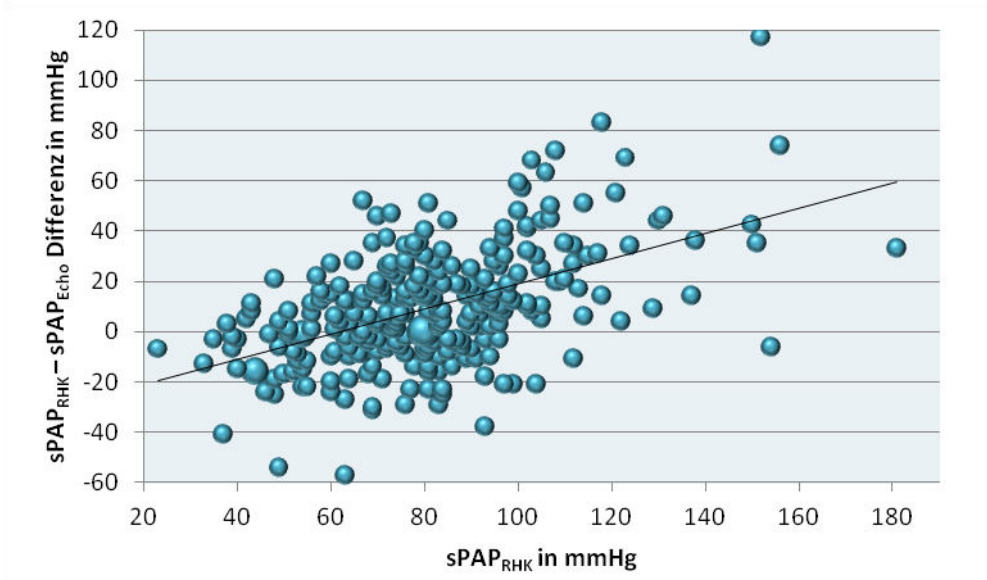

Abbildung 19 zeigt die Abweichung von $sPAP_{Echo}$ zu $sPAP_{RHK}$ in Abhängigkeit von $sPAP_{RHK}$. Die größten Punkte zeigen das 3-fache Vorhandensein der Wertepaare an. Die Trendlinie ist durchgezogen. $sPAP_{RHK}$ = sPAP (systolischer pulmonalarterieller Druck) via Rechtsherzkatheter, $sPAP_{Echo}$ = sPAP echokardiographisch

5.3 Ist die Echokardiographie zur Prognoseabschätzung für PAH geeignet?

5.3.1 Systolischer Pulmonalarterieller Druck

5.3.1.1 Pulmonalarterieller Druck

Siehe Kapitel 5.2.2.1 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo, 5.2.2.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter, 5.2.2.3 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter.

5.3.1.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Überleben

Die Abbildung 20 $sPAP_{Echo}$ Kaplan-Meier und Tabelle 10 $sPAP_{Echo}$ Überleben nach Jahren zeigen die Überlebenszeit der unterschiedlichen $sPAP_{Echo}$-Gruppen an. Die Werte wurden von 315 Probanden (68 % der Patienten) ermittelt und mittels SPSS optimal nach Ereigniseintritt klassiert (Grenze 70 mmHg), $p < 0{,}001$ und Chi^2 von 11,00.

Es besteht ein Unterschied von 29 % mehr Überlebenden nach 10 Jahren zugunsten der Patienten mit bis zu 70 mmHg $sPAP_{Echo}$, das entspricht einer ca. 70 % höheren Überlebenswahrscheinlichkeit von ≤70 gegenüber >70 mmHg.

Abbildung 20 $sPAP_{Echo}$ Kaplan-Meier

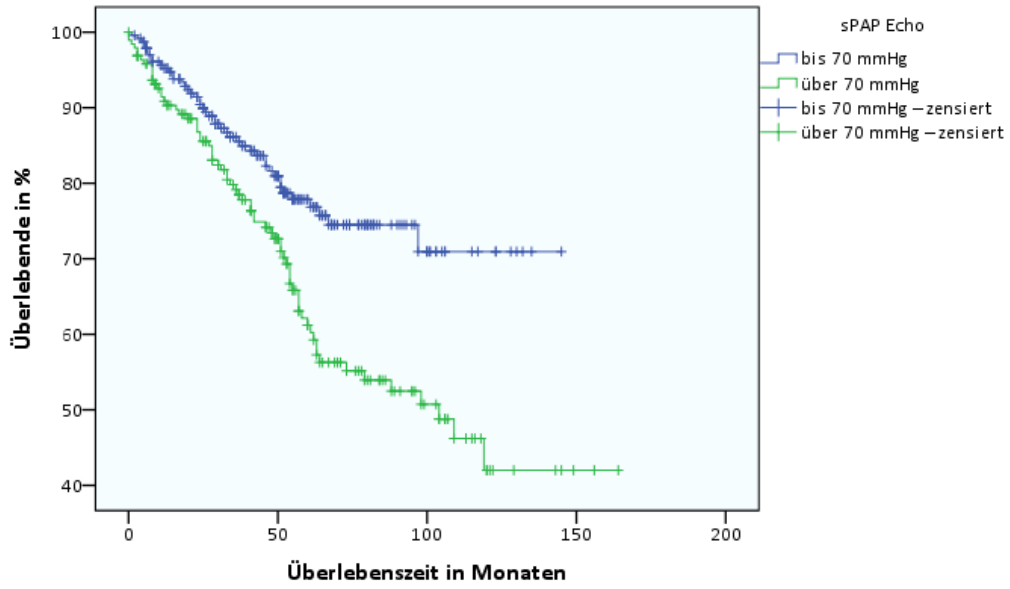

Tabelle 10 $sPAP_{Echo}$ Überleben nach Jahren

$sPAP_{Echo}$	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	Gesamtzahl
≤70 mmHg	95,2%	86,1%	77,9%	71,0%	192
>70 mmHg	90,9%	79,1%	61,2%	42,0%	123

Abbildung 20 und Tabelle 10 zeigen das Überleben nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von dem $sPAP_{Echo}$. $sPAP_{Echo}$ = systolischer pulmonalarterieller Druck echokardiographisch

5.3.1.3 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter Überleben

Für den $mPAP_{RHK}$ lässt sich über SPSS kein ausreichender Bezug zum Überleben darstellen. Zur Darstellung des mangelnden Zusammenhangs richtet sich Abbildung 21 $mPAP_{RHK}$ Kaplan-Meier und Tabelle 11 $mPAP_{RHK}$ Überleben nach Jahren zumindest nach dem Bezugspunkt von 50 mmHg, welcher laut unserer $mPAP_{RHK}$'-Formel 70 mmHg $sPAP_{Echo}$ entspricht. Zudem lässt sich dadurch das Überleben von $mPAP_{RHK}$ und $sPAP_{Echo}$ besser vergleichen.

Die Werte sind von 318 Probanden (68 % der Patienten) ermittelt. Es besteht mit 10,9 % mehr Überlebenden kaum ein Unterschied nach 10 Jahren zwischen $mPAP_{RHK}$ <50 mmHg und ≥50 mmHg, zudem sind die Kurven recht ähnlich im Verlauf, bei p = 0,60 und Chi² von 0,270.

Abbildung 21 $mPAP_{RHK}$ Kaplan-Meier

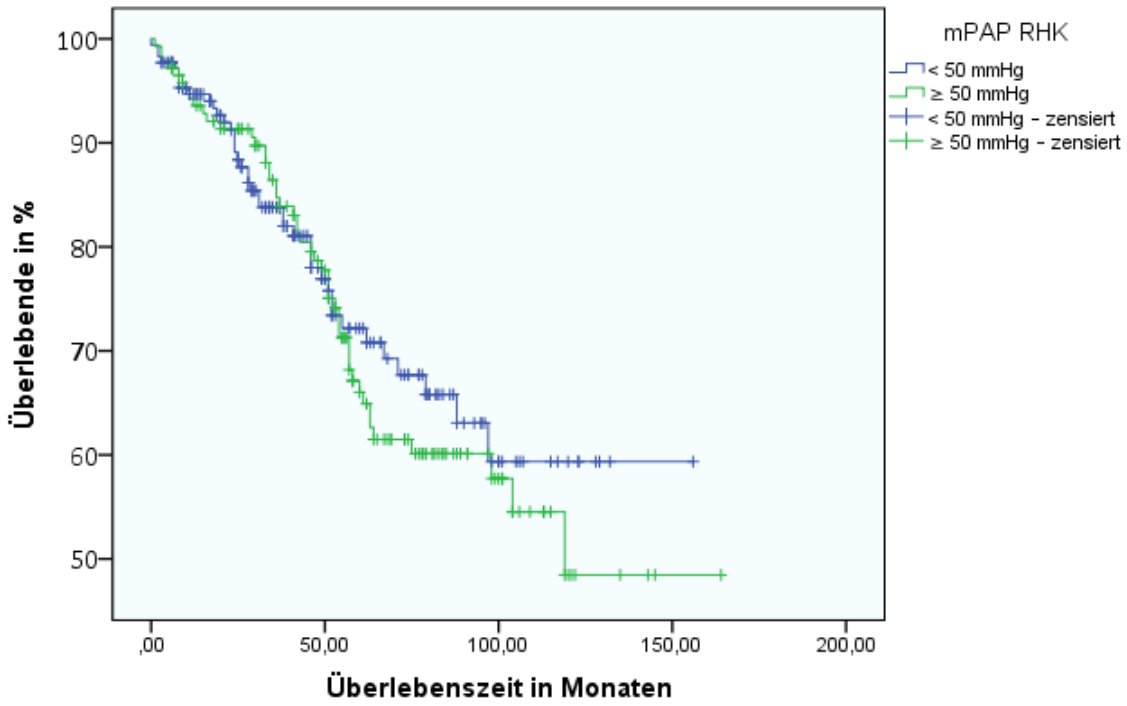

Tabelle 11 $mPAP_{RHK}$ Überleben nach Jahren

$mPAP_{RHK}$	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	Gesamtzahl
<50 mmHg	94,7 %	83,8 %	72,2 %	59,4 %	175
≥50 mmHg	93,6 %	84,7 %	66,0 %	48,5 %	143

Abbildung 21 und Tabelle 11 zeigen das Überleben nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von dem $mPAP_{RHK}$. $mPAP_{RHK}$ = mittlerer pulmonalarterieller Druck via Rechtsherzkatheter

5.3.1.4 Vergleich Überleben zwischen $sPAP_{Echo}$ und $mPAP_{RHK}$

Jeweils $sPAP_{RHK}$ und $mPAP_{RHK}$ haben keinerlei erkennbaren Zusammenhang zum Überleben, hier nur mittels $mPAP_{RHK}$ in Kapitel 5.3.1.3 dargestellt. Hingegen ist der Unterschied zwischen $sPAP_{Echo}$ bis 70 und über 70 mmHg deutlich zu erkennen mit fast 30% weniger Überlebenden nach 10 Jahren.

5.3.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz

5.3.2.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz Häufigkeitsverteilung

Zur TI-Häufigkeit siehe Kapitel 5.2.2.8 Trikuspidalklappeninsuffizienz.

5.3.2.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz Überleben

Die Abbildung 22 TI Kaplan-Meier und Tabelle 12 TI Überleben nach Jahren zeigen die Überlebenszeit der unterschiedlichen TI-Gruppen an. Die Werte wurden von 404 Probanden (87 % der Patienten) ermittelt. Grenzwertige Messungen werden der nächsthöheren Klasse zugeordnet.

Es besteht ein Unterschied von ca. 50 % mehr Überlebenden nach 10 Jahren zugunsten der Patienten mit TI-Grad 1 vs. Grad 4, das entspricht einer ca. 200 % höheren Überlebenswahrscheinlichkeit von Grad 1 gegenüber Grad 4, bei p = 0,011 und Chi² von 11,157.

Abbildung 22 TI Kaplan-Meier

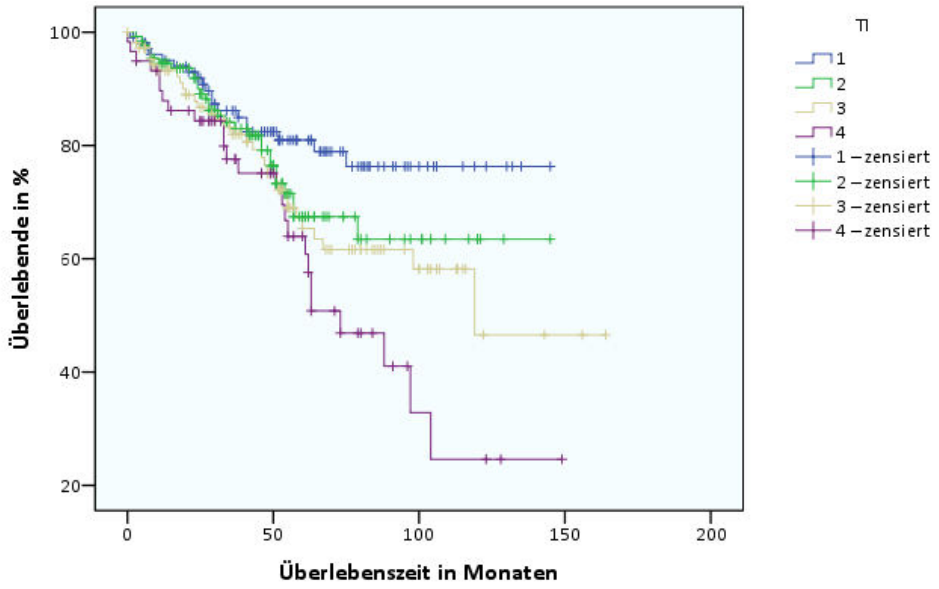

Tabelle 12 TI Überleben nach Jahren

TI-Grad	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	Gesamtzahl
Bis 1	95,1 %	86,2 %	81,0 %	76,3 %	105
Bis 2	95,3 %	84,1 %	67,4 %	63,5 %	131
Bis 3	93,2 %	82,0 %	65,4 %	46,6 %	109
Bis 4	87,9 %	77,6 %	64,0 %	24,6 %	59

Abbildung 22 und Tabelle 12 zeigen das Überleben nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von dem TI-Grad. TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

5.3.3 TAPSE

5.3.3.1 TAPSE Häufigkeitsverteilung

Abbildung 23 TAPSE zeigt die Häufigkeitsverteilung der TAPSE. Von 311 Untersuchungen (67% der Patienten) erstreckt sich die TAPSE von minimal 6 bis maximal 37 mm und erreicht ihren Mittelwert bei 18 mm mit einer SD von ±6 mm.

Mittels Plausibilitätsprüfung wird ein Extremwert (99 mm) entfernt.

Eine TAPSE unter 18 mm spricht für eine fortgeschrittene PAH.[23, 45] Hier trifft dies auf 50 % (155 Probanden) zu.

Abbildung 23 TAPSE

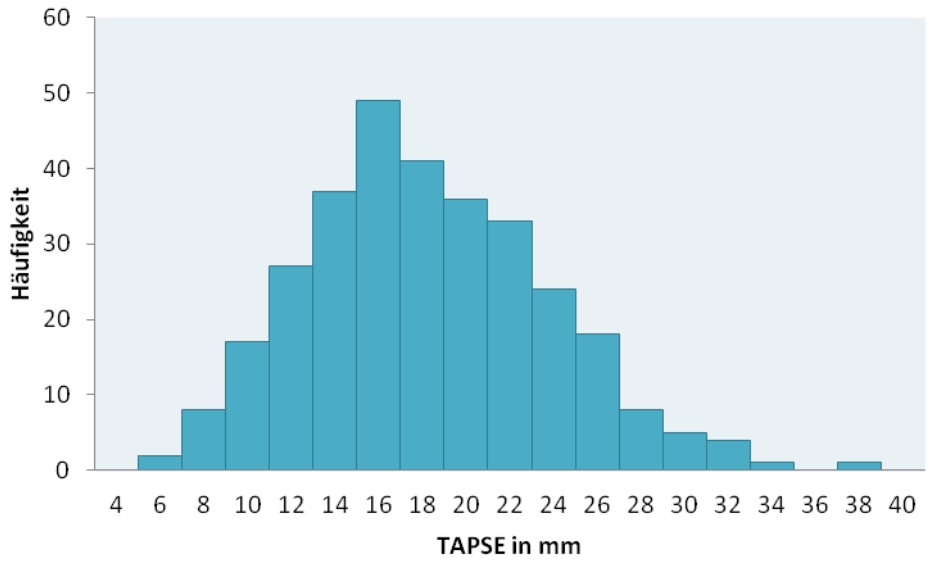

Abbildung 23: Häufigkeit der TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

5.3.3.2 TAPSE Überleben

Die Abbildung 24 TAPSE Kaplan-Meier zeigt die Überlebenszeit der unterschiedlichen TAPSE-Gruppen an. Die Werte sind von 309 Patienten (66 % der Probanden) ermittelt. Die Einteilung in kleiner als 12 mm ergibt sich visuell durch eine deutlich höhere Sterberate als bei Werten ab 12 mm TAPSE. Die Einteilung über 18 mm ergibt sich aus Forfia[23], welche diesbezüglich den Umschlagpunkt für einen markanten Einbruch der systolischen RV-Funktion wertet.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. So ist das Überleben der <12 mm TAPSE-Gruppe nach 10 Jahren bei ca. 22 %, während die Probanden mit >18 mm fast 80 % Überlebenswahrscheinlichkeit haben, bei p << 0,01 und Chi Quadrat von 33,744.

Abbildung 24 TAPSE Kaplan-Meier

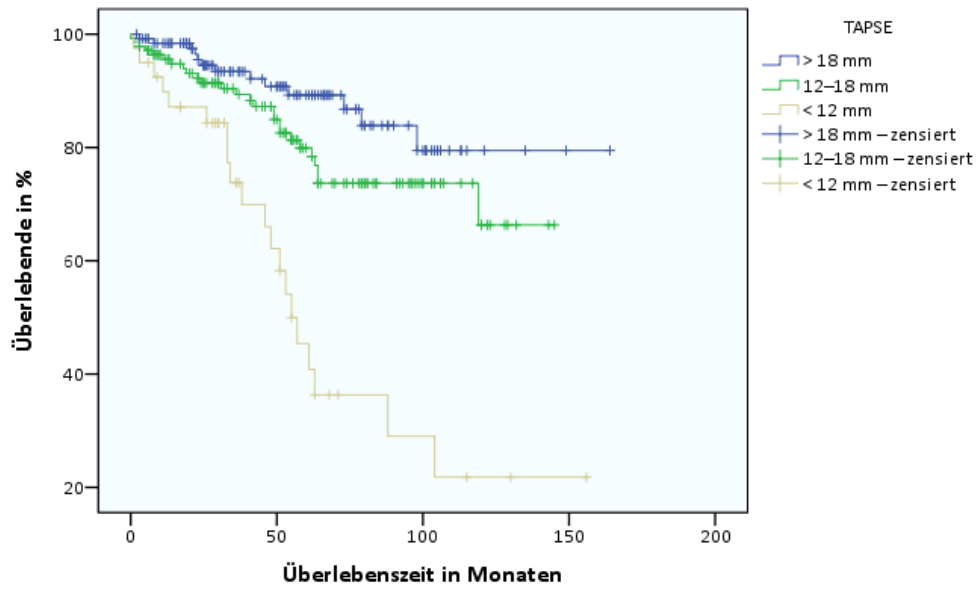

Tabelle 13 TAPSE Überleben nach Jahren

TAPSE	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	Gesamtzahl
>18 mm	98,4 %	93,4 %	89,2 %	79,5 %	129
12–18 mm	96,4 %	89,4 %	79,9 %	66,3 %	140
<12 mm	89,8 %	73,8 %	45,4 %	21,8 %	40

Abbildung 24 und Tabelle 13 zeigen das Überleben nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von der TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

5.3.4 Rechtes Atrium

Aufgrund der geringen Anzahl intervallskalierter RA-Werte, erfolgt die Auswertung anhand der deutlich öfter erhobenen RAord Werte, also der ordinalskalierten RA Werte.

5.3.4.1 Rechtes Atrium ordinal

Abbildung 25 RAord zeigt die Häufigkeitsverteilung der RAord. Von 459 Probanden (98% der Patienten) sind die ordinal skalierten Daten erfasst. Es zeigt sich, dass die deutlich dilatierten RAord am häufigsten vertreten sind mit 331 Werten. 95-mal kommt leicht dilatiert und 33-mal nicht dilatiert vor.

Abbildung 25 RAord

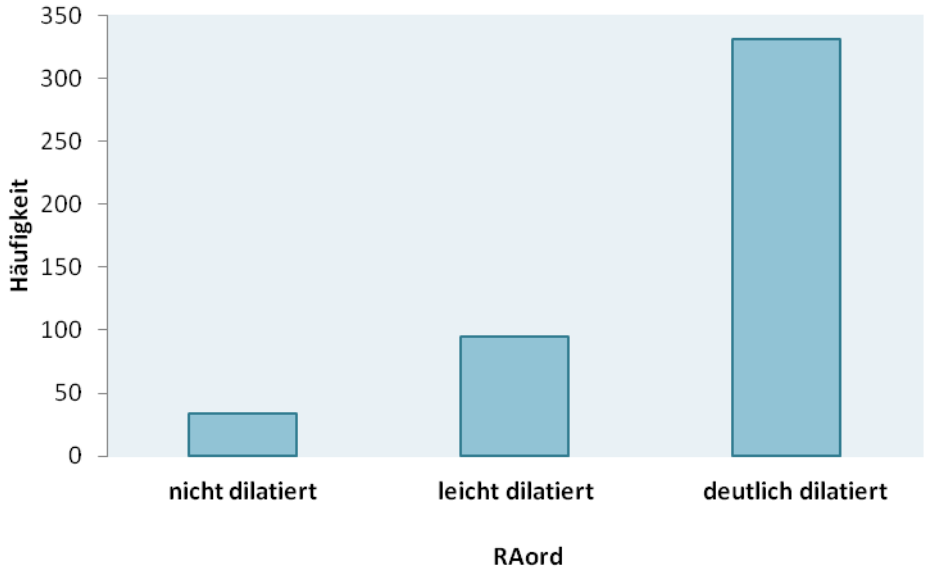

Abbildung 25 zeigt die Häufigkeitsverteilung von RAord = rechtes Atrium, ordinal skaliert

5.3.4.2 Rechtsatriale kurze Achse

Abbildung 26 RAkurz zeigt die Häufigkeitsverteilung des RAkurz. Von 88 Untersuchungen (19 % der Patienten) erstreckt sich das RAkurz von minimal 25 bis maximal 80 mm und erreicht seinen Mittelwert bei 50 mm mit einer SD von ±10 mm. Normal sind bis zu 44 mm laut Rudski[55], 51 Werte sind größer.

Abbildung 26 RAkurz

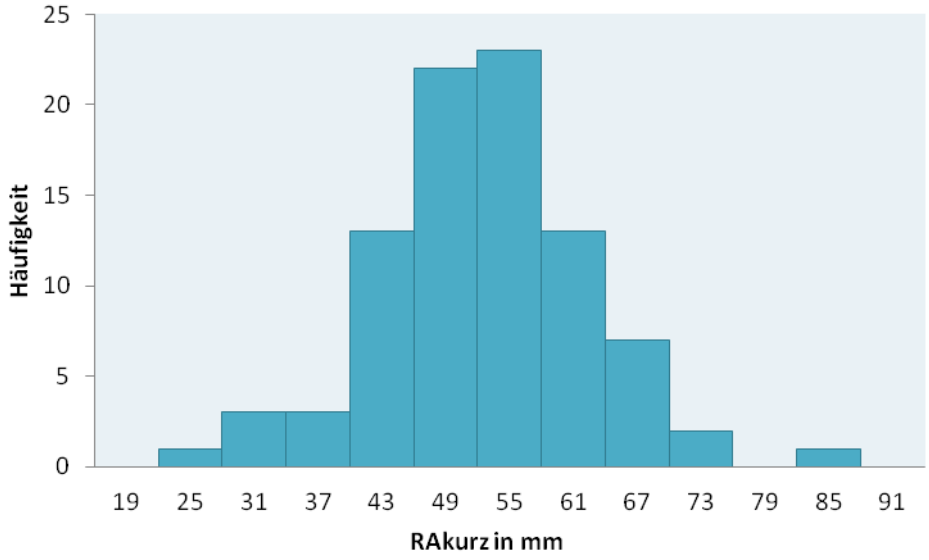

Abbildung 26: Häufigkeit des RAkurz = Durchmesser der kurzen Strecke des rechten Atriums in mm

5.3.4.3 Rechtsatriale lange Achse

Abbildung 27 RAlang zeigt die Häufigkeitsverteilung des RAlang. Von 89 Untersuchungen (19 % der Patienten) erstreckt sich das RAlang von minimal 28 bis maximal 89 mm und erreicht seinen Mittelwert bei 57 mm mit einer SD von ±10 mm. Normal sind bis zu 53 mm laut Rudski[55], 51 Werte sind größer.

Abbildung 27 RAlang

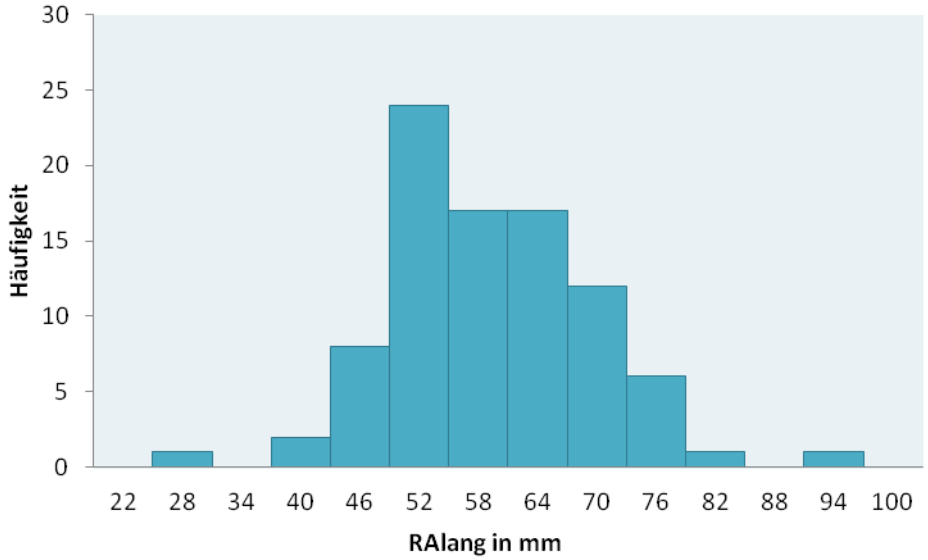

Abbildung 27: Häufigkeit des RAlang = Durchmesser der langen Strecke des rechten Atriums in mm

5.3.4.4 Rechtsatriale Fläche

Abbildung 28 RAA zeigt die Häufigkeitsverteilung der RAA. Von 12 Untersuchungen (3 % der Patienten) erstreckt sich die RAA von minimal 13 bis maximal 35 cm² und erreicht ihren Median bei 27 [8] cm². Normal sind bis zu 18 cm² [55], 11 Werte sind größer.

Abbildung 28 RAA

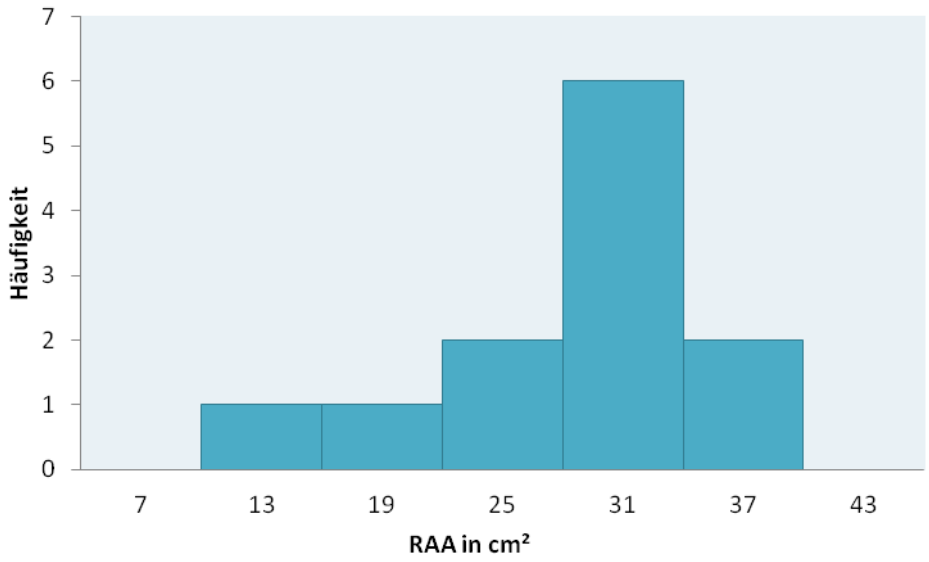

Abbildung 28: Häufigkeit der RAA = Fläche des rechten Atriums in cm²

5.3.4.5 RAord Überleben

Die Abbildung 29 RAord Kaplan-Meier und Tabelle 14 RAord Überleben nach Jahren zeigen die Überlebenszeit der unterschiedlichen RAord-Gruppen an. Die Werte wurden von 449 Probanden (96% der Patienten) ermittelt.

Es besteht ein Unterschied von 40 % weniger Überlebenden nach 10 Jahren zwischen nicht und deutlich dilatiertem RA, und etwas über 10 % verglichen mit der leicht dilatierten RA-Gruppe bei p = 0,003 und Chi² von 11,85. Patienten mit nicht dilatiertem RA haben eine deutlich bessere Prognose.

Abbildung 29 RAord Kaplan-Meier

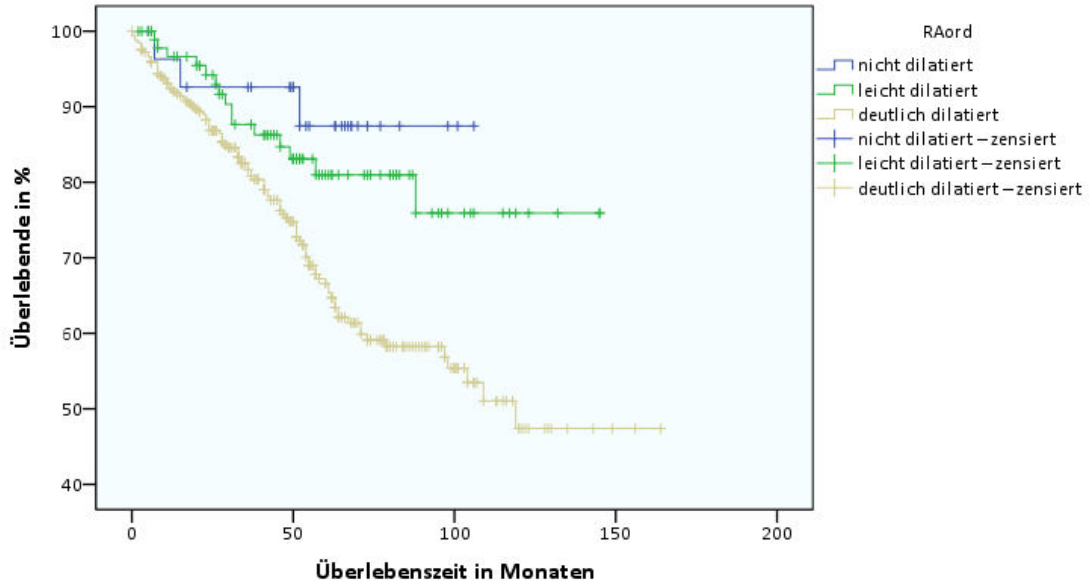

Tabelle 14 RAord Überleben nach Jahren

RAord	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	Gesamtzahl
Nicht dilatiert	96,3%	92,6%	87,4%	87,4%	28
Leicht dilatiert	96,6%	87,7%	81,0%	75,9%	95
Deutlich dilatiert	92,4%	81,7%	66,6%	47,4%	325

Abbildung 29 und Tabelle 14 zeigen das Überleben nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von RAord = rechtes Atrium, ordinal skaliert

5.3.4.6 RAord in Maßzahlen

Um zu bestimmen, was für die Untersucher RAord in intervallskalierten Größen bedeutet, wird das RAlang, RAkurz und RAA der jeweiligen RAord-Gruppe verglichen. Hierfür werden alle vorhandenen Untersuchungen der Patienten genutzt, also maximal 287 (10 % aller Untersuchungen). Es zeigen sich nutzbare Grenzen an den Quartilen wie in Tabelle 15 RAord Einschätzung ersichtlich. Die Grenzwerte werden daraus abgeschätzt.

Mit RAord korreliert RAkurz am stärksten mit R = 0,536, p << 0,01, mit RAlang etwas schlechter mit R = 0,519, p << 0,01, RAA jedoch nicht mit R = 0,293, p = 0,063. RAlang und RAkurz gehen sehr stark einher mit R = 0,892, p << 0,01.

Die Daten sind insgesamt recht unpräzise und dienen nur zur groben Orientierung.

Tabelle 15 RAord Einschätzung

RAord	nicht dilatiert	leicht dilatiert	deutlich dilatiert
RAkurz			
Gesamtzahl	8	39	228
25. Perzentile	28 mm	36 mm	45 mm
75. Perzentile	36,75 mm	42 mm	58 mm
geschätzte Grenze	**≤36 mm**	**37 – 43 mm**	**≥44 mm**
RAlang			
Gesamtzahl	8	40	239
25. Perzentile	34,25 mm	40 mm	51 mm
75. Perzentile	42 mm	49 mm	65 mm
geschätzte Grenze	**≤40 mm**	**41 – 50 mm**	**≥51 mm**
RAA			
Gesamtzahl	0	5	36
25. Perzentile	–	15 cm²	20,0 cm²
75. Perzentile	–	23,5 cm²	31,8 cm²
geschätzte Grenze	**≤14,9 cm²**	**15,0 – 21,7 cm²**	**≥21,8 cm²**

Tabelle 15 zeigt die Zuordnung des RAord zu RAkurz, RAlang und RAA an. RA = rechtes Atrium, RAord = ordinal skaliert, RAkurz = kurze Achse, RAlang = lange Achse; RAA = Fläche

5.3.5 Rechter Ventrikel

Aufgrund der geringen Anzahl intervallskalierter RV-Werte, erfolgt die Auswertung anhand der deutlich öfter erhobenen RVord-Werte, also der ordinalskalierten RV-Werte.

5.3.5.1 Rechter Ventrikel ordinal

Abbildung 30 RVord zeigt die Häufigkeitsverteilung des RVord. Von 459 Probanden (98% der Patienten) sind die ordinal skalierten Daten erfasst. Es zeigt sich, dass die deutlich dilatierten RVord am häufigsten vertreten sind mit 331 Werten. 96-mal kommt leicht dilatiert und 32-mal nicht dilatiert vor. Verglichen mit 5.3.4.1 Rechtes Atrium ordinal korreliert RVord nahezu 1:1 mit RAord $R = 0{,}961$ ($p << 0{,}01$), auf eine Grafik wird verzichtet.

Abbildung 30 RVord

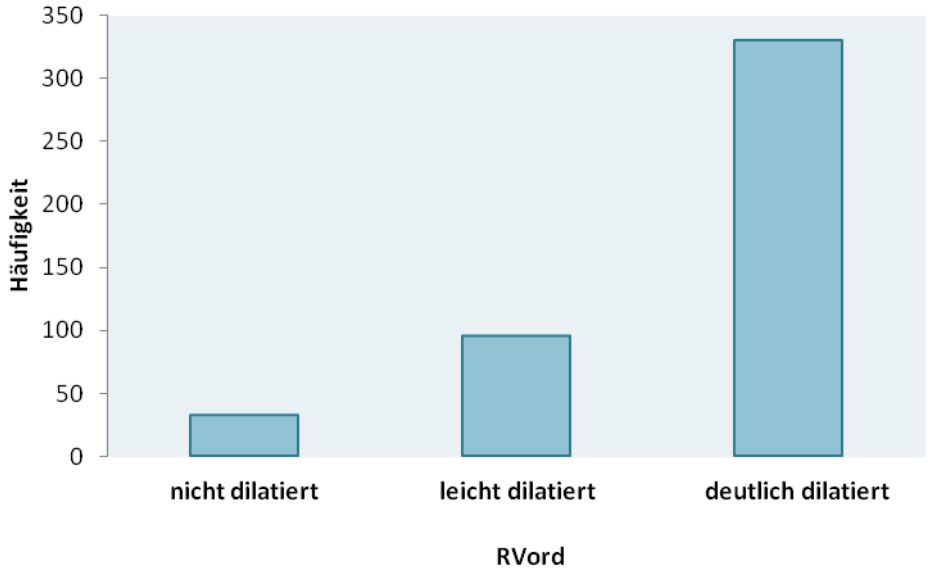

Abbildung 30 zeigt die Häufigkeitsverteilung von RVord = Rechter Ventrikel, ordinal skaliert

5.3.5.2 Rechtsventrikulärer Querdurchmesser

Abbildung 31 RVquer zeigt die Häufigkeitsverteilung des RVquer. Von 46 Untersuchungen (10 % der Patienten) erstreckt sich das RVquer von minimal 18 bis maximal 86 mm und erreicht seinen Mittelwert bei 51 mm mit einer SD von ±14 mm. Normal sind hierfür bis zu 42 mm[(55)], 35 Werte (76 %) sind größer.

Abbildung 31 RVquer

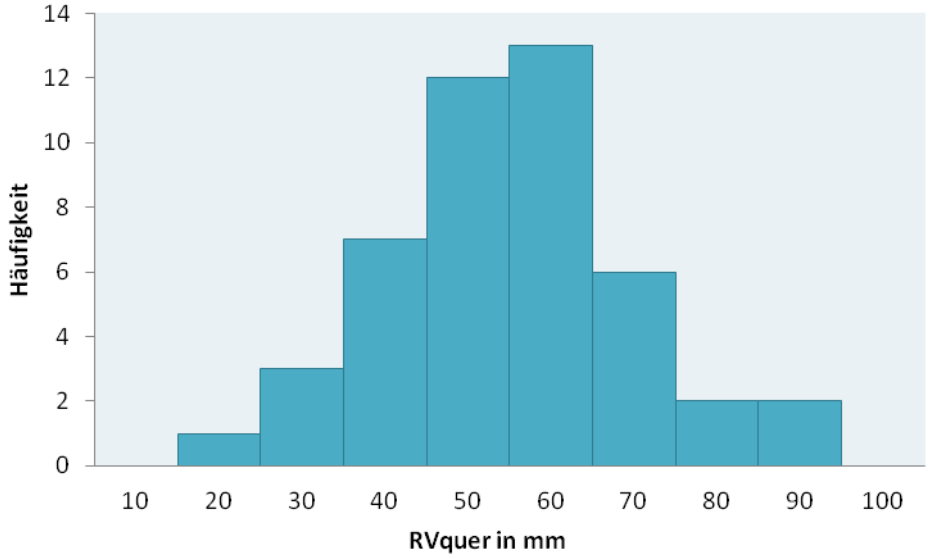

Abbildung 31: Häufigkeit des RVquer = RV Querdurchmesser

5.3.5.3 Rechter Ventrikel ordinal Überleben

Die Abbildung 32 RVord Kaplan-Meier und Tabelle 16 RVord Überleben nach Jahren zeigen die Überlebenszeit der unterschiedlichen RVord-Gruppen an. Die Werte wurden von 449 Probanden (96% der Patienten) ermittelt.

Es besteht ein Unterschied von 40 % weniger Überlebenden nach 10 Jahren zwischen nicht und deutlich dilatiertem RV, und fast 10 % verglichen mit der leicht dilatierten RV-Gruppe bei p = 0,002 und Chi² von 12,915. Patienten mit nicht dilatiertem RV haben eine deutlich bessere Prognose.

Abbildung 32 RVord Kaplan-Meier

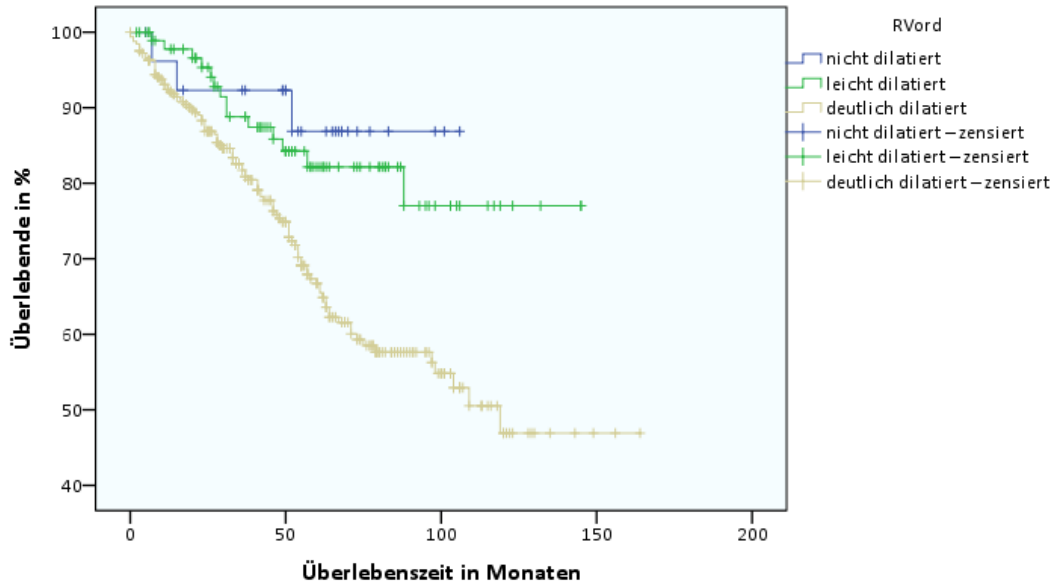

Tabelle 16 RVord Überleben nach Jahren

RVord	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	Gesamtzahl
Nicht dilatiert	96,2 %	92,3 %	86,9 %	86,9 %	27
Leicht dilatiert	97,8 %	87,4 %	82,2 %	77,0 %	95
Deutlich dilatiert	92,4 %	81,7 %	66,7 %	46,9 %	326

Abbildung 32 und Tabelle 16 zeigen das Überleben nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von RVord = Rechter Ventrikel ordinal skaliert

Rechter Ventrikel ordinal in Maßzahlen

Um zu bestimmen, was für die Untersucher RVord in intervallskalierten Größen bedeutet, wird der RVquer der jeweiligen RVord-Gruppe verglichen. Hierfür werden alle vorhandenen Untersuchungen der Patienten genutzt, also 534 (19 % aller Untersuchungen). Es zeigen sich nutzbare Grenzen an den Quartilen wie in Tabelle 17 RVord Einschätzung ersichtlich. Die Grenzwerte werden daraus abgeschätzt. Weder RV-Fläche noch die Längsausdehnung stehen intervallskaliert zur Verfügung.

Die Daten sind insgesamt recht unpräzise und dienen nur zur groben Orientierung.

Tabelle 17 RVord Einschätzung

RVord	25 % Perzentile	75 % Perzentile	geschätzte Grenze	Gesamtzahl
nicht dilatiert	26,5 mm	32,25 mm	**≤32 mm**	16
leicht dilatiert	33 mm	40 mm	**33 – 39 mm**	126
deutlich dilatiert	39 mm	55 mm	**≥40 mm**	401

Tabelle 17 zeigt die Zuordnung des RVord zu RVquer. RVquer = RV (= Rechter Ventrikel) kurze Achse, RVord = RV ordinal skaliert

6 Diskussion

In der vorgelegten Arbeit zur Wertigkeit der Echokardiografie zu Prognoseabschätzung und Screening bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie konnte dargestellt werden: Das Echo kann zum Screening auf PAH eingeschränkt genutzt werden. ZVD-Werte werden nicht ausreichend zuverlässig bestimmt. Die Ermittlung des $sPAP_{Echo}$ ist abhängig von der sPAP-Höhe selbst und der TI. Ab 49 mmHg $sPAP_{Echo}$ kann bei uns sicher die Diagnose PAH gestellt werden, ab 33 mmHg mit weiteren PH Zeichen ist sie wahrscheinlich. Mit der Formel $sPAP_{Echo}$ * 0,68 + 2 mmHg kann der $mPAP_{RHK}$' abgeschätzt werden. Das Echo als kostengünstiges und weit verfügbares Medium eignet sich mit den Parametern $sPAP_{Echo}$, TI, TAPSE und RA sowie RV besser zur Prognoseabschätzung als es der RHK-Parameter $mPAP_{RHK}$ kann.

6.1 Ist die Echokardiographie als Screeningmethode für PAH geeignet?

Zur Diagnose wird der $sPAP_{Echo}$ benötigt, welcher sich aus dem ZVD_{Echo} und der RHDD zusammensetzt. Folgend werden der ZVD_{Echo} und der $sPAP_{Echo}$ betrachtet.

Generell ist die Echokardiographie sehr Untersucher- und Patienten-abhängig. Schwierige Schallbedingungen, wie z. B. Adipositas, Tachykardie und ungünstige Lagerungs-Bedingungen, können dazu führen, Werte ungenau oder gar nicht erfassen zu können.[25]

6.1.1 Vergleich Zentralvenöser Druck via Echo und Rechtsherzkatheter

In unserer Studie liegt der ZVD_{Echo} mit 5 [3] mmHg leicht unter dem ZVD_{RHK} 6 mmHg [7 mmHg]. Während der ZVD_{Echo} nur 7% als pathologisch erkennt, sind es beim ZVD_{RHK} 24%, beide weichen also deutlich voneinander ab, was sich auch in der klinisch irrelevanten Korrelation $R = 0{,}342$ ($p << 0{,}01$, $n = 82$) zeigt. Der ZVD_{Echo} wird nicht akkurat erfasst und wird zu häufig falsch mit dem Fixwert 5 mmHg angenommen.

Die Werthäufungen in Abbildung 2 ZVD_{Echo} bei 5, 10 und 15mmHg entstehen durch die Abschätzung des ZVD. Bei Erfüllen von bestimmten VCI-Kriterien wird häufig einfachheitshalber das Maximum des Druckbereichs angenommen, z. B. bei 0–5 mmHg dann 5 mmHg, seltener auch der aufgerundete Mittelwert des Bereichs, also 3 mmHg bei 2,5 mmHg. Die Häufungen bei 3, 8 und 13 mmHg lassen sich so erklären, vgl. Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln.

Die systematische Abweichung in Abbildung 6 $ZVD_{RHK} - ZVD_{Echo}$ Bland-Altman, liegt an den vielen ZVD_{Echo} = 5 mmHg Werten, vgl. Abbildung 2 ZVD_{Echo}. Auch dadurch lässt sich die zunehmende Streuung ab ca. 8 mmHg erklären.

6.1.1.1 Vergleich Zentralvenöser Druck mit anderen Studien

In Tabelle 18 Vergleich ZVD_{Echo} und ZVD_{RHK} mit anderen Studien sind aus anderen Studien die ZVD-Werte miteinander verglichen, und geben einen Überblick über die verschiedenen Vorgehensweisen. Die Unterschiede liegen in den Grenzwerten und teils auch in den zusätzlichen Parametern, wie z. B. den Lebervenen. Es ist zum Zeitpunkt der Datenerhebung generell verbreitet den ZVD_{Echo} mit 5 oder 10 mmHg anzunehmen.[24] Unsere Werte wurden nach Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln erfasst. Die Anzahl der Fehlerquote konnte häufig nur aus Grafiken der jeweiligen Paper abgeschätzt werden, deshalb werden Bereiche angegeben. Gemeinsam ist ein falsch ermittelter Messwert bei jeder 3. Untersuchung. In vielen der genannten Studien wird der Zusammenhang von ZVD_{RHK} und ZVD_{Echo} nicht ausgewertet, lediglich in Held[32], welcher eine deutlich bessere Korrelation erreichen konnte als unsere Studie. Dies liegt in erster Linie an dem Focus der Studie, an den unterschiedlichen Messverfahren, sowie dass jede Zeitspanne zwischen der Erfassung der Werte die Möglichkeit für Veränderungen gibt. In Held[32] wurde zeitnah gemessen und es wird hier insgesamt das genaueste Vorgehen benutzt.

In Lafitte[38] zeigen sich hingegen ähnliche Ergebnisse des ZVD_{RHK} von 7 ± 5 mmHg. Die ZVD_{RHK} Werte zeigen, dass ein hochnormaler bis höherer ZVD eher zu PAH passt, als ein normaler bis niedriger. Der ZVD_{Echo} ist mit 8 ± 4 mmHg höher angegeben als bei uns. Hier ergibt sich $R = 0{,}43$, $P < 0{,}01$, $n \leq 310$ und es bestätigt sich der geringe Zusammenhang. Zur Fehlerbetrachtung zu nennen sind seitens des ZVD_{Echo} die starke Untersucherabhängigkeit und seitens des ZVD_{RHK} die möglichen Abweichungen bei Lagewechsel der Patienten, sowie Volumensubstitution während der Untersuchung.

Bei der gezeigten Ungenauigkeit des ZVD_{Echo} nach Rudski besteht der Verdacht, dass neben intubierten Patienten, vgl.[15, 55], auch PH-Patienten die Ausnahme von Rudskis Vorgehen darstellen könnten. Erklären ließe sich dies durch die erhöhte PVR bei PH und Beatmung. Hierzu sollte eine Studie für PAH-Patienten durchgeführt werden, die die Parameter zur besseren Abschätzung des ZVD_{Echo} bestimmt und die Messung optimiert. Hierzu hat Rudski[55] unserer Ansicht nach wohl das genaueste Vorgehen bisher beschrieben, welches zu überprüfen wäre. Mit gesteigerter Genauigkeit des ZVD, werden auch insbesondere die niedrigen $sPAP_{Echo}$ genauer, und könnten treffsicherer über die Diagnose entscheiden.

Tabelle 18 Vergleich ZVD_{Echo} und ZVD_{RHK} mit anderen Studien

Studie	Abschätzung ZVD_{Echo} nach	Abweichung (95 % KI) in mmHg	Korrelation R (p-Wert)	Fehlerquote (≥5 mmHg Abweichung)	Gesamtzahl
unsere ZVD_{Echo}[55]	Vgl. Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln	-0,98 (-11,48 bis +9,52)	0,342 (<<0,01)	32 %	255
Held 2014[32]	VCIexsp / VCIvar / ZVD_{Echo} <18 mm, >50 %, 5 mmHg <18 mm, <50 %, 10 mmHg 18-24 mm, -, 15 mmHg >24 mm, -, 20 mmHg	unbekannt	0,65 (<0,01)	Ca. 33 %	47
Lafitte 2013[38]	VCIexsp / VCIvar / ZVD_{Echo} <21 mm, >50 %, 3 mmHg <21 mm, <50 %, 8 mmHg >21 mm, <50 %, 15 mmHg	+0,68 (unbekannt)	0,43 (<0,01)	unbekannt	≤310
Fisher 2009[22]	VCIexsp / VCIvar / ZVD_{Echo} <20 mm, >50 %, 5 mmHg <20 mm, <50 %, 10 mmHg >20 mm, >50 %, 15 mmHg >20 mm, <50 %, 20 mmHg	+3,0 (unbekannt)	unbekannt	31-72 %*	65
Fisher 2007[21]	5, 10 oder 15 mmHg je nach VCIvar	+0,5 (unbekannt)	unbekannt	12-77 %*	74
Brennan 2007[10]	VCIexsp / VCIvar / ZVD_{Echo} ≤21 mm, >55 %, 0-5 mmHg ≤21 mm, 35-55 %, 0-10 mmHg >21 mm, >55 %, 0-10 mmHg >21 mm, 35-55 %, 10-15 mmHg >21 mm, <35 %, 10-20 mmHg	unbekannt	unbekannt	unbekannt	86
Ommen 2000[49]	VCI Durchmesser Hepatische Venen Flussgeschwindigkeit	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
Rosenkranz 2006[53]	VCIexsp / VCIvar / ZVD_{Echo} <15 mm, 100 %, <5 mmHg 15-25 mm, >50 %, 5-10 mmHg 15-25 mm, <50 %, 10-15 mmHg >25 mm, <50 %, 15-20 mmHg >25 mm + dilatierte Lebervenen, 0 %, >20 mmHg	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt

*Tabelle 18 vergleicht die Zusammenhänge zwischen ZVD_{Echo} und ZVD_{RHK} zwischen unserer und verschiedenen anderen Studien mit PAH-Patienten. Abweichung: negative Werte unterschätzen den ZVD_{Echo} = zentralvenöser Druck via Echokardiographie, positive überschätzen ihn, 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall, * = aus Grafikangaben geschätzt*

6.1.1.2 Vena Cava Inferior

Es liegen insgesamt mehr als 400 Werte von VCIexsp und VCIinsp vor, jedoch sind nur 69 von ihnen paarig vorhanden, aus denen sich der ZVD nachbestimmen ließe, wenn die sekRAD mit erfasst worden wären, vergleiche Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln. Da diese fehlen wird auf eine Konstruktion der ZVD-Werte auf diesem Wege verzichtet. Ein Vergleich mit anderen Studien ist direkt nicht möglich, es liegen in PubMed keine Arbeiten vor, welche bei Gruppe-1-PAH Patienten die VCI bewerten. Dies bietet sich an, um Verläufe auch anhand der VCI abschätzen zu können und den ZVD besser abschätzen zu können.

Insgesamt ist eine typische Konstellation bei Gruppe-1-PAH Patienten gekennzeichnet durch eine eher gestaute und eingeschränkt atemvariable VCI. Dies stellt sich bei einer VCIexsp mit 21,6 ±6,0 mm und einer VCIvar 39,3 ±18,7 % (n=69) dar.

6.1.1.3 Zentralvenöser Druck Konklusion für die Klinik und Ausblick

Für die Klinik ist die Bestimmung des ZVD mittels Echo nur orientierend geeignet, da pathologische Befunde nicht immer erkannt werden. Es sollte ein einheitliches Vorgehen etabliert werden, da es zu viele unterschiedliche Vorgehen gibt. Hier ist der ZVD_{Echo} nach Rudski[55] zu empfehlen. Fortschritte brächte dies vor allem bei $sPAP_{Echo}$-Werten nahe der Definitionsgrenze.

6.1.2 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo und Rechtsherzkatheter

Der $sPAP_{Echo}$ neigt im Mittel mit 10 mmHg generell zum Unterschätzen des $sPAP_{RHK}$. Um bis zu 55 mmHg können deutlich unterschätzt und bis zu 36 mmHg deutlich überschätzt werden, 62% haben mehr als 10 mmHg Abweichung. Der lineare Zusammenhang ist mit R = 0,514 nur leicht klinisch relevant ($p << 0,01$, n = 264). Da die RHDD mit $sPAP_{RHK}$ (abzüglich ZVD) noch weniger korreliert, R = 0,491 ($p << 0,01$), sollte der ZVD zur Abschätzung des sPAP weiterhin einbezogen werden.

6.1.2.1 Vergleich Systolischer Pulmonalarterieller Druck mit anderen Studien

Die Genauigkeit des $sPAP_{Echo}$ ist bei Fisher[22] höher als bei unseren Messungen. Zur Fehlerbetrachtung: Unsere höhere Ungenauigkeit kann mit dem Abstand von bis zu 6 Monaten zwischen RHK und Echo zusammenhängen. Laut Rich[52] lässt sich kein markanter Unterschied feststellen, ob Patienten während eines RHK oder 30 Tage später geschallt werden, wie bei Fisher[22]. Bedeutend ist, dass in Fisher nur ein Untersucher alle Daten erhebt. Die besser gelegenen Mittelwerte von Fisher, sind durch den zu hoch geschätzten ZVD

begünstigt. Zudem hat unsere Studie vergleichsweise die meisten Probanden und ist unter praxisnäheren Umständen entstanden, anhand mehrerer Untersucher über mehrere Jahre. Sie widerspiegelt mutmaßlich realitätstreuer die üblichen Schallbedingungen bei PAH-Patienten. Insgesamt gelingt Fisher es besser als uns, den sPAP abzuschätzen, generell ist jedoch die Abweichung zwischen $sPAP_{Echo}$ und $sPAP_{RHK}$ auch unter diesen optimalen Bedingungen zu hoch beim Individuum, wie ebenso bereits selbst diskutiert.[22]

Wie in Tabelle 19 Vergleich $sPAP_{Echo}$ und $sPAP_{RHK}$ mit anderen Studien dargestellt, ist lediglich eine kontrastmittelgestützte Untersuchung mit im Mittel relativ genauen Ergebnissen beziffert bei mäßiger Abweichung, s. Aduen[1]. Unter guten Bedingungen 1/3, bis realitätsnah 2/3, der Probanden werden nie akkurat erfasst, haben also mehr als 10 mmHg Abweichung. In Rich[51] und Fisher[22] bestätigt sich diese Ungenauigkeit ebenso. Die hohe Fehlerquote generell lässt sich auf ungünstige Schallbedingungen, wie z. B. Adipositas, und andere Störfaktoren zurückführen. Zudem handelt es sich bei der vereinfachten Bernoulli Gleichung lediglich um eine Faustformel. Sie wird ebenso beeinflusst durch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten in dem TI-Jet, allein schon bei schrägem Messwinkel. Empfohlen wird daher verschiedene Ansichten zu nutzen.[44]

Tabelle 19 Vergleich $sPAP_{Echo}$ und $sPAP_{RHK}$ mit anderen Studien

Studie	Kommentar	Abweichung (95 % KI) in mmHg	Korrelation R (p-Wert)	Fehlerquote (>10 mmHg Abweichung)	Gesamt-zahl
unsere		-9,51 (-55,32 bis +36,30)	0,514 (<<0,01)	62 %	264
Held 2014[32]	Vermutete PH mPAP mit sPAP	Nicht möglich	0,8 (<0,01)	Nicht möglich	55
Constan-tinescu 2013[16]	PAH	-14,4 (unbekannt)	0,55 (0,1)	unbekannt	15
El Korashi 2013[20]	IPAH	unbekannt	unbekannt	43%	25
Janda 2011[35]	Metastudie PH	unbekannt	0,70 (95% KI: 0,67 bis 0,73) (p unbekannt)	unbekannt	27 Studien
Rich 2011[52]	Vermutete PH	+2,2 (-34,2 bis +38,6)	0,68	51 %	160
Aduen 2009[1]	Vermutete PH ohne Kontrastmittel	-6,4 (-28,5 bis 15,8)	Unbekannt	unbekannt	102
	mit Kontrastmittel	1,5 (-25,7 bis 28,7)	Unbekannt	unbekannt	102
Fisher 2009[22]	PH	-0,6 (-40,0 bis +38,8)	0,66 (<0,001)	52 %	59
Fisher 2007[21]	Emphysem Patienten	2,81 (-18,7 bis +24,3)	0,23 (0,001–0,44)	32 %	74
Toku-shima 1999[58]	Gesunde, Kontrastmittel, nach TI-Jet Qualität geordnet	-6,0 bis +12,2 (unbekannt)	unbekannt	18 %	39
D'Alto 2013[17]	Vermutete PH $mPAP_{RHK}$ und $mPAP_{Echo}$	0 (-18 bis + 19)	unbekannt	unbekannt	152
Aduen 2009[1]	Vermutete PH $mPAP_{RHK}$ und $mPAP_{Echo}$ ohne Kontrastmittel	1,6 (-16,9 bis 13,7)	Unbekannt	unbekannt	102

*Tabelle 19 vergleicht die Zusammenhänge zwischen $sPAP_{Echo}$ und $sPAP_{RHK}$ zwischen unserer und verschiedenen anderen Studien mit PH-Patienten. Abweichung: negative Werte unterschätzen den ZVD_{Echo}, positive überschätzen ihn, 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall, * = aus Grafik geschätzt, sPAP und mPAP systolischer und mittlerer pulmonalarterieller Druck via Echokardiographie bzw. Rechtsherzkatheter*

6.1.2.2 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Einflussfaktoren

Der $sPAP_{Echo}$ ist von der sPAP-Höhe an sich abhängig; bei ca. 60 mmHg ist er im Mittel genau, darunter überschätzt er und darüber unterschätzt er um ca. 1 mmHg pro 2mmHg.

Wie in Fisher[22] allgemein ausgedrückt, bestätigt sich auch bei uns, dass höhere Werte ungenauer erfasst werden, bei uns sind diese am ehesten unterschätzt ab 60 mmHg. Schwierige Messbedingungen führen zudem zu Unterschätzungen.[22, 58]

Der $sPAP_{Echo}$ wird bei TI-Grad 1–2 im Mittel mit ca. 16 mmHg deutlich unterschätzt, während Grad 3–4 nur ca. 1 mmHg unterschätzt, die Streuung ist jedoch ähnlich (SD ca. 22 mmHg, vgl. 5.2.2.9 Einfluss der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf den Systolischen Pulmonalarteriellen Druck via Echo).

Hier gibt es zu unseren Ergebnissen widersprüchliche Aussagen in der Literatur. In Grünig[30] wird von höherer Ungenauigkeit bei größeren TI-Werten ausgegangen, in Janda[35] wird hauptsächlich ein Überschätzen des $sPAP_{Echo}$ beschrieben. Fisher[22] bestätigt hingegen unsere Aussage, dass bei niedrigen TI-Graden ein Unterschätzen des $sPAP_{Echo}$ auftritt.

Als weitere deutliche Störfaktoren sind große Emphyseme[21] und eingeschränkt beurteilbare TI-Jets[58] beschrieben. Interessanterweise führen gute TI-Jet-Messbedingungen zur Überschätzung von 12,2 ±6,1 mmHg und schlechte zu Unterschätzungen bis hin zu -6,0 ±4,4 mmHg[54, 58].

Zur Überprüfung der Messung mittels Echo kann das Flussmuster des RV-Ausflusstraktes herangezogen werden, wie in Lopez-Candales[39] beschrieben.

6.1.2.3 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck Bestimmung mittels $mPAP_{RHK}$' Formel

Die $mPAP_{RHK}$-Werte weichen zwar um -20 mmHg (KI: -61 bis 20 mmHg) vom $sPAP_{Echo}$ ab, korrelieren aber etwas besser ($R = 0{,}564$, $p << 0{,}01$) verglichen zum $sPAP_{RHK}$. Da zudem PH über den $mPAP_{RHK}$ definiert ist, bietet sich eine Umrechnung des $sPAP_{Echo}$ mit der Formel **$mPAP_{RHK}' = sPAP_{Echo} * 0{,}68 + 2$ mmHg** an. Sie trifft die Werte im Mittel genau (0 mmHg) aber sie streut mit ca. ±30 mmHg (KI) sehr weit, also ähnlich zu $sPAP_{Echo}$ verglichen mit $sPAP_{RHK}$.

Auch in Held[32] zeigt sich eine deutlich bessere Korrelation von $mPAP_{RHK}$ zu $sPAP_{Echo}$ als bei uns mit $R = 0{,}8$ ($p < 0{,}01$) (Vgl. Tabelle 19), was desto mehr die Nutzung des $sPAP_{Echo}$ zur $mPAP_{RHK}$ Abschätzung nahelegt. Die $mPAP_{Echo}$-Bestimmung ist zudem nicht verbreitet.

In Galie[24] und Fisher[22] ist die Formel 0,61 * $sPAP_{RHK}$ + 2 mmHg aus Chemla [13] zur Abschätzung des mPAP angegeben, welche mit unserer bis auf die Methode (RHK statt Echo) und, nur leicht abweichend, den Faktor (0,68) übereinstimmt. Die Formel von Chemla wurde ursprünglich mit 16 RHK-Patienten erfasst, in der Hoffnung später mittels größerer Studien aus dem $sPAP_{Echo}$ den mPAP bestimmen zu können. Hier setzt unsere Studie an. Chemla's Formel lässt sich nicht direkt auf unser echokardiographisch untersuchtes Kollektiv übertragen. Wie bereits gezeigt, weichen auch in diversen anderen Studien $sPAP_{Echo}$ und $sPAP_{RHK}$ durch die hohe SD teils deutlich ab, und so auch bei unseren Daten mit fast 10 mmHg im Mittel. Unsere Formel hingegen ist auf die Abweichung zwischen $mPAP_{RHK}$ zu $sPAP_{Echo}$ ausgelegt.

Aus Syyed[57] abgeleitet ist die Formel zur Berechnung des $mPAP_{RHK}$ = 0,67 * $sPAP_{RHK}$ + 0,31 mmHg. Diese berücksichtigt Änderungen mittels Medikamenten und unter Belastung. Diese ähnelt dem Faktor unserer Formel deutlich mehr, also insbesondere bei hohen sPAP-Werten bleibt die Abweichung fast konstant. Schlussendlich weichen alle genannten Formeln relativ nur wenige mmHg auseinander. Wenn es in Zukunft gelingt, den $sPAP_{Echo}$ reproduzierbar und stark korrelierend zum $sPAP_{RHK}$ zu bestimmen, kann aus diesen Daten nochmals eine genauere Formel für den berechneten $mPAP_{RHK}$ hergeleitet werden.

Zwei Möglichkeiten zur direkten Messung des mPAP hat Aduen[1] verfolgt, zum Ersten über ZVD + Pulmonalklappeninsuffizienz-Jet, zum Zweiten über ZVD + systolischer RV-RA Druckgradient. Die zweite Variante ist in Tabelle 19 dargestellt und trifft genauer die $mPAP_{RHK}$-Werte mit einer geringen Differenz von -1,6 mmHg (KI: -16,9 bis 13,7 mmHg). Unser $mPAP_{RHK}$' ist mit diesem Mittelwert vergleichbar (0,12 mmHg), weist aber beträchtliche 15 mmHg mehr Streuung auf, ist also unterlegen. Auch in dieser Studie führte nur ein Untersucher alle Messungen aus, der ZVD wurde nach Ommen[49] erhoben. Auch die $sPAP_{Echo}$-Ergebnisse aus Aduen[1] sind vergleichsweise präzise. Die Untersuchungsbedingungen müssten angeglichen werden, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können. Es ist künftig eigentlich ein direkter Vergleich zwischen $sPAP_{Echo}$ und $mPAP_{Echo}$ zur Ermittlung des $mPAP_{RHK}$ nötig, um den optimaleren Parameter zu bestimmen.

Wie in Aduen[1] bereits erklärt, ist in heutigen Studien jedoch der $sPAP_{Echo}$ zur Bestimmung des mPAP favorisiert, da dieser geläufiger ist und mPAP und sPAP zudem eh stark korrelieren[57]. In Held[32] wird ebenso der fehlende Nutzen der zusätzlichen Erhebung des mPAP mittels Pulmonalklappeninsuffizienz zum Screening erklärt. Den mPAP aus dem $sPAP_{Echo}$ zu ermitteln macht somit insgesamt am meisten Sinn.

Unsere Formel **$mPAP_{RHK}' = sPAP_{Echo} * 0,68 + 2$ mmHg** sollte für die Umrechnung aus Echoparametern genutzt werden, da sie darauf ausgelegt ist. Angesichts der Abweichung um bis zu 30 mmHg sollte die Formel unter diesen Bedingungen jedoch nur orientierend verwendet werden, bzw. es sollte aus verschiedenen Messwinkeln kontrolliert werden.

6.1.2.4 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo Screening-Grenze

Über Spez und Sens kann unsere Studie aufgrund des Kollektivs nur eingeschränkte Aussagen treffen, jedoch liegt ab einem $sPAP_{Echo}$ von 49 mmHg eine optimale Spez von 100 % vor; das bedeutet jeder erkannte Patient ist PH-positiv, die Sens beträgt 82%. Eine optimale Sens liegt ab 33 mmHg vor (Sens 97 %, Spez 55 %). Unsere $mPAP_{RHK}'$-Formel deutet ab 34 mmHg auch auf diese PH-Grenze hin.

Bech-Hanssen[4] kann mit Werten ≤29 mmHg eine PH ausschließen, und schon ab 40 mmHg die Diagnose bestätigen. Unsere Daten hingegen bestätigen eher die wahrscheinliche PH ab 51 mmHg nach den aktuellen Leitlinien von Grünig[30]. Eine mögliche PH wird erst ab 37 mmHg angenommen, zudem müssen hierfür weitere Zeichen erfüllt sein, wie beschleunigte pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit, verkürzte rechtsventrikuläre Akzelerationszeit[25], vergrößerte rechte Herzhöhlen, abnormale Funktion des interventrikulären Septums, verdickte rechtsventrikuläre Wand und erweiterte zentrale Pulmonalarterien. Laut Lafitte[38] ist ein $sPAP_{Echo}$ ab 38 mmHg mit 88 % Sens und 83 % Spez in der Lage auf eine PH zu weisen. Unsere Daten deuten eher auf eine niedrigere Grenze von 33 mmHg.

Weiterhin sind auszugsweise in der Literatur noch folgende $sPAP_{Echo}$-Definitionsgrenzen für die PH diskutiert. Orientiert an RHK-Messungen[14] besteht ab ≥36 mmHg $sPAP_{RHK}$ eine PH. Hingegen orientiert an der Formel nach Chemla[13] mit mPAP ≥25 mmHg (Definition) besteht ein $sPAP_{Echo}$ ≥38 mmHg, nach Syyed[57] von ≥37 mmHg und für unsere Formel von ≥34 mmHg. Diese Unterschiede sind durch die Abweichungen zwischen $sPAP_{Echo}$ und $sPAP_{RHK}$ zu erklären. Insgesamt bestätigen die anderen Formeln den Grenzwert ab 37 mmHg von Grünig[30].

Anhand unserer Daten ist eine Senkung des $sPAP_{Echo}$-Wertes für eine mögliche PH auf ≥33 mmHg angezeigt und für eine wahrscheinliche PH auf ≥49 mmHg. Hier muss sicherlich den bereits vorhandenen Studien der Vorrang gegeben werden, da deren Studiendesign optimaler auf die Fragestellung zum Grenzwert ausgelegt ist, u.a. da nur ein Untersucher misst und somit gleiche Messbedingungen bestehen, sowie eine zeitnahe RHK-Kontrolle durchgeführt wurde.

Verglichen mit der Metastudie von PH-Patienten von Janda[35] (Sens 83% und Spez 72%) sind unsere PH-Grenzen optimaler gewählt. Das Produkt aus Sens und Spez in Janda beträgt 60 %, in unserer Studie ab 33 mmHg 53 % und ab 49 mmHg deutliche 82 %).

6.1.2.5 Systolischer Pulmonalarterieller Druck Konklusion für die Klinik und Ausblick

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf das Untersuchungsverfahren in der PH-Ambulanz der Uni-Klinik Gießen. Mit der Formel **$mPAP_{RHK}' = sPAP_{Echo} * 0{,}68 + 2$ mmHg** lässt sich die PH-Ausprägung orientierend einschätzen, jedoch erst ab einem Wert von 49 mmHg $sPAP_{Echo}$ auch sicher diagnostizieren. Ab reproduzierbaren 33 mmHg $sPAP_{Echo}$ mit weiteren PH-Zeichen nach Grünig[30] sollte eine PH abgeklärt werden. Folgende Störfaktoren des $sPAP_{Echo}$ sind zu berücksichtigen bei der Echo-Messung:

- bei 60 mmHg ist er im Mittel genau, darunter überschätzt er und darüber unterschätzt er um ca. 1 mmHg pro 2 mmHg
- TI-Grad 1 bis 2 unterschätzen um ca. 16 mmHg, ab dem schweren TI-Grad 2-3 ist er recht genau.
- schlechte Schallbedingungen des TI-Jets unterschätzen 6 mmHg, gute Schallbedingungen überschätzen um ca. 12 mmHg[54, 58].

Künftig sind weitere Parameter zu ermitteln, welche die deutlichen Schwankungen des $sPAP_{Echo}$ hervorrufen. Ebenso ist die Untersucherabhängigkeit durch Training weiter zu reduzieren, wie bereits in Rudski[54] beschrieben.

6.1.3 Schlussfolgerung – Das Echo als Screeningmethode für PAH

Das Echo alleine ist nur eingeschränkt nutzbar zum Screening einer PH. Vor allem leichte Formen, unter 37 mmHg $sPAP_{Echo}$, lassen sich nicht zuverlässig erkennen. Die Schwankungen der Messungen sind zu hoch, bedingt durch eingeschränkte Schallbedingungen, Vorhandensein von Störfaktoren wie Rechtsherzklappenvitien und starker Untersucherabhängigkeit sowie recht unterschiedlichen ZVD-Bestimmungen. Der Untersucher muss sich den teils deutlichen Abweichungen bis 30 mmHg bewusst sein.

Das Echo hat sich trotz Ungenauigkeit als wichtiger Teil des PH-Screenings etabliert, indem ab 37 mmHg mit weiteren PH-Zeichen[45], oder ab 51 mmHg auch ohne diese Zeichen eine PH abgeklärt werden sollte[30, 50]. Weitere PH-Zeichen laut Moceri[45] sind RH-Dilatation, Akzelerationszeit <105 ms, TAPSE <20 mm und/oder ein D-Form-Septum. Das Echo sollte jedoch um weitere Diagnostik ergänzt werden um die Sens und Spez zu erhöhen, z. B. durch EKG (RH-Belastungszeichen) und proBNP (PAH >80pg/ml)[8]. Ziel ist es weiterhin eine

geeignete Methode zu etablieren, um den mPAP genauer abschätzen zu können, um unnötige RHK noch effizienter zu vermeiden. Alter, Geschlecht und Gewicht könnten zu unterschiedlichen Normwerten führen.

6.2 Ist die Echokardiographie zur Prognoseabschätzung für PAH geeignet?

Folgend wird die Prognosefähigkeit ausgewählter, gebräuchlicher Echo-Parameter bewertet.

Die nachfolgend genannten Parameter stellen den Fortschritt der RHI dar. Der gesteigerte RV-Druck, also sPAP, führt zur Hypertrophie und später Dilatation des RA und RV, mit TI-Vergrößerung und TAPSE-Minimierung, und somit insgesamt zu einer Prognose-Verschlechterung. Ziel vieler Therapieansätze ist deshalb die Verringerung der PVR und damit der Verringerung des sPAP.

Unsere Studie behauptet sich gegenüber den anderen aufgeführten Studien durch praxisnähere Bedingungen mit mehreren Untersuchern und meist auch höheren Patientenzahlen.

6.2.1 Systolischer Pulmonalarterieller Druck via Echo

Der $sPAP_{Echo}$ zeigt ein Überleben nach 10 Jahren von noch 71,0 % der ≤70 mmHg Gruppe, im Gegensatz zu nur 42,0 % der >70 mmHg (hochsignifikant mit $p < 0{,}001$). Weder $mPAP_{RHK}$ noch $sPAP_{RHK}$ können dazu aussagekräftige Grenzwerte aufweisen (insignifikantes $p = 0{,}60$).

Insgesamt ist interessant, dass $sPAP_{RHK}$ und $sPAP_{Echo}$ nicht gut korrelieren, aber $sPAP_{Echo}$ währenddessen das Überleben prognostizieren kann.

In aktuellen Leitlinien sei der $sPAP_{RHK}$ nicht prognostisch relevant, was wir bestätigen können. Interessanterweise ist der $sPAP_{Echo}$ hingegen als prognoserelevant beschrieben[12, 59], was unsere Studie bestätigen kann. Es bietet sich an, den $sPAP_{Echo}$ weiter zur Prognoseabschätzung zu nutzen, wobei eine RHK-Kontrolle nicht den Stellenwert hierfür einnimmt.

Es stellt sich die Frage, was dem $sPAP_{Echo}$ gegenüber dem $sPAP_{RHK}$ einen prognostischen Vorteil verleiht. In Betracht zu ziehen sind die Parameter, die den $sPAP_{Echo}$ eher überschätzen lassen, also der sPAP selbst, eine hohe TI, gute Schallbedingungen - also insbesondere schlanke Patienten, vgl. Kapitel 6.1.2.5. Die ersten beiden Punkte deuten vom logischen Aspekt auf eine fortgeschrittene PAH hin. Ein erhöhtes Risiko bei schlanken Patienten könnte über eingeschränkte Körperreserven zu begründen sein, wie bei vielen fortgeschrittenen

Erkrankungen. Ein weiteres Patientenkollektiv in Hinblick auf Prognosevorteile von $sPAP_{Echo}$ gegenüber $sPAP_{RHK}$ sollte untersucht werden.

Eine Unterschätzung des $sPAP_{Echo}$ ist häufiger zu finden, begründet durch einen schrägen Messwinkel des Trikuspidaljets[38] oder eine große TI, wie sie bei PAH-Patienten häufig vertreten ist[18, 30].

6.2.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die TI zeigt ein Überleben nach 10 Jahren von noch 76,3 % bei Grad 1, 63,5 % bei Grad 2, 46,6 % bei Grad 3 und 24,6 % bei Grad 4 an, signifikantes p = 0,011.

Die Schwere der Erkrankung sei nicht von der TI abhängig, laut Bossone[9]. Ghio[27] bestätigt hingegen die Prognosefähigkeit der TI-Grade, jedoch schon ab Grad 2 und höher mit deutlich schlechterer Prognose, nämlich 15-fach höherer Mortalitätsrate gegenüber TI-Grad bis 1. Sicherlich ist die Zunehmende Dilatation des RH für die zunehmende TI ursächlich, und somit über die RHI auch das zunehmend schlechtere Überleben. Insgesamt eignet sich die TI sehr gut zur Prognoseabschätzung.

6.2.3 TAPSE

Die TAPSE beträgt 17,75 ± 5,53 mm (n = 311) und zeigt das Überleben nach 10 Jahren an mit 79,5 % bei >18 mm, 66,3 % bei 12 – 18 mm und 21,8 % bei <12 mm bei hochsignifikantem p << 0,01.

6.2.3.1 TAPSE Vergleich mit anderen Studien

Unsere Werte sind mit anderen Studien vergleichbar, z. B. hat bei Constantinescu[16] die PAH Gruppe 16,2 ± 5,9 mm TAPSE (n = 15). Laut Grünig[30] kann <16 mm TAPSE als PH Hinweis gewertet werden, laut Moceri[45] <18 mm. Eine stabile Prognose haben Patienten mit >20 mm, während eine instabile mit Werten <15 mm einhergeht[30]. Moceri[45] beschreibt eine prognostische Bedeutung mit <16 mm. Ein Cutoff Wert wurde nicht erneut bestimmt. Forfia[23] hat ebenso 18 mm angenommen und nach 2 Jahren bei <18 mm 42 % Überlebende vs. ≥18 mm 79 %, bei uns zeigt sich noch kein Unterschied nach dieser Zeit mit <18 mm 74 % und ≥18 mm 76 % (dies ist im Ergebnis-Teil nicht dargestellt). Ghio[27] weist einer TAPSE ≤15 mm eine 3,2 fach erhöhte Sterblichkeit gegenüber >15 mm auf, dieser Cutoff Wert habe sich bei fortgeschrittenen RHI-Patienten ergeben. Mathai[40] zeigt nach zwei Jahren: >17 mm mit 87 % und ≤17 mm mit 79 %

Unsere Daten bestätigen die anderen Studien mit dem Grenzwert 18 mm als prognostische Grenze und kennzeichnen <12 mm als schweres Stadium.

6.2.4 Rechtes Atrium

Die deutlich dilatierte RA-Gruppe, welche mit 72 % Anteil die größte Gruppe darstellt, hat die schlechteste Prognose nach 10 Jahren mit 47,4 % Überlebenden (entspricht RAkurz * RAlang und RAA von ≥44 mm * ≥51 mm und ≥21,8 cm²) gegenüber der nicht dilatierten RA-Gruppe mit 87,4 % (≤36 mm, * ≤40 mm und ≤14,9 cm²) und der leicht dilatierten RA-Gruppe mit 75,9% (37–43 mm * 41–50 mm und 15,0–21,7 cm²) bei signifikantem p = 0,003.

Normal ist für Männer eine RAA von 16,2 cm² und für Frauen 15,2 cm² (KI ± 0,5 cm²)[31]. Unsere Probanden haben im Mittel 27 [8] cm² Fläche, wobei nur 12 Patienten diesbezüglich untersucht wurden. Laut[30, 45] kann >18 cm² RAA als PH-Hinweis gewertet werden, während >27 cm² eine ungünstige Prognose bedeuten. Unsere Werte sind hingegen nur durch die subjektiven Eindrücke der Untersucher erfasst, und zur Auswertung auf ein assoziiertes Maß geschätzt worden (Vgl. Tabelle 15 RAord Einschätzung). Sobald ein Atrium mit mindestens „dilatiert“ eingeschätzt wurde, zählte der Patient zur Gruppe mit der ungünstigsten Prognose, also schon ab ca. 22 cm². Auch in Grünig[31], Rudski[55] und Tonelli[59] wird der Zusammenhang der RAA zur Prognose dargestellt. Bei schwieriger RAord-Einschätzung ist der Durchmesser des RAkurz geeignet, die Messung in die oben genannten Prognosegruppen einzuteilen, da RAkurz etwas besser als RAlang mit RAord korreliert ist und beide zudem untereinander sehr stark korrelieren.

Zusammenfassend ergibt sich, dass der subjektive Eindruck des Dilatationsgrades bereits prognoserelevant und somit zur Prognoseabschätzung geeignet ist. Im Zweifel deutet RAkurz ab 37 mm auf eine schlechtere Prognose hin. Hier ist eine umfassende Studie mit intervallskalierten Daten sicherlich noch sinnvoll.

6.2.5 Rechter Ventrikel

Die deutlich dilatierte RV-Gruppe (auf die meisten Patienten zutreffend) hat die schlechteste Prognose nach 10 Jahren mit 46,9 % (entspricht RVquer ≥40 mm) gegenüber der nicht dilatierten RV-Gruppe mit 86,9 % (≤32 mm) und der leicht dilatierten RV-Gruppe mit 77,0 % (33 – 39 mm) bei signifikantem p = 0,002.

Unsere Probanden haben im Mittel 51 ±14 mm RVquer (n = 46), verglichen mit Constantinescu[16] mit 44,8 ±7,3 mm (n = 15) sind diese also höher und weiter gestreut. Laut Rudski[55] sind Werte >42 mm pathologisch und können als PH-Hinweis gewertet werden[30],

was auf 76 % der Probanden zutrifft. Die Menge der ordinal erfassten RV-Größen übersteigt auch hier wieder deutlich die intervallskalierten Daten, weshalb diese zur Auswertung genutzt werden. Zur intervallskalierten Abschätzung des RVord dient Tabelle 17 RVord Einschätzung. Eine ungünstige Prognose besteht somit für mindestens leicht dilatierte RV, also ≥33 mm. Das Überleben bei PAH-Patienten bezüglich der RV-Größe wurde bisher nicht ausführlich beschrieben. In Karas[36] und Burgess[11] bestätigt sich eine schlechtere Prognose mit größerem RV. Auch Moceri[45] bestätigt den RV als geeignete Prognoseabschätzung.

Zusammenfassend ergibt sich, dass der subjektive Eindruck des Dilatationsgrades bereits zur Prognoseabschätzung geeignet ist. RVquer deutet ab 33 mm auf eine schlechtere Prognose hin. Hier ist eine umfassende Studie mit intervallskalierten Daten sicherlich noch sinnvoll.

Mittels 3D Echo erhofft man sich in Zukunft genauere Größenabschätzungen[45].

6.2.6 Schlussfolgerung – Das Echo zur Prognoseabschätzung für PAH

Allgemeinhin spielt das Echo eine tragende Rolle in der PAH. Es zeigt sich, dass das Echo zur Prognoseabschätzung sehr gut geeignet ist, da es das Überleben sehr gut vorhersagen kann anhand von TI, RA- und RV-Größe, und sogar besser vorhersagen kann als vergleichbare RHK-Parameter wie z. B. $sPAP_{Echo}$ vs. $mPAP_{RHK}$).

Zur Verlaufskontrolle wird ein Echo alle 3–6 Monate empfohlen[30]. Folgende Werte sollten dabei immer gemessen werden im Hinblick auf ihre Prognosefähigkeit:

- TAPSE, <18 mm und deutlich <12 mm
- sPAP >70 mmHg
- zunehmende TI-Grade, insbesondere TI 4
- mindestens leicht dilatierte Ausmaße von RA, oder ab 37 mm RAkurz
- mindestens leicht dilatierte Ausmaße von RV, oder ab 33 mm RVquer

Künftig wird es das Ziel sein, einen Verlaufsscore zu entwickeln[26], die genannten Parameter stellen hierfür vielversprechende Prädiktoren dar. Sicherlich sind die genannten Echo-Parameter für einen Prognose- bzw. Verlaufsscore bei PAH geeignet, da sie untereinander nicht korrelieren, also unabhängig sind, ausgenommen RA und RV.

6.3 Limitation

Die vorliegende Arbeit hat Limitationen. Es handelt sich um eine Einzelcenter-Studie mit den Vorteilen einer standardisierten Ablaufprozedur aber auch mit dem Nachteil, dass andere Kontextbedingungen (Geräte, Personal, Umgebung, usw.) mehr Einfluss auf die Ergebnisse haben können als in einer Multicenter Studie. Durch unterschiedliche Untersucher wurde die Untersucherabhängigkeit deutlich reduziert. Das UKGM Gießen ist Referenzzentrum für Lungenhochdruck. Vorteile bestehen hierfür in einem bundesweiten Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Ausgangsbedingungen. Jedoch ist als nachteilig der Selektionsbias zu werten, da mehr besonders schwer kranke und weniger nur leicht kranke Patienten an das Zentrum geleitet wurden. Gesunde Probanden fehlen als Vergleich. Als retrospektive Studie können nur Hypothesen zu Zusammenhängen gestellt werden, Kausalzusammenhänge zu prüfen ist so nicht möglich. Man ist auf die Richtigkeit des Krankheitsverlaufs zuvor besuchter medizinischer Institute angewiesen, insbesondere die Beschwerdedauer und -symptomatik betreffend.

Die „Patienten“- Analyse beinhaltet teils Datensätze die, in seltenen Fällen, bis zu 6 Monate auseinanderliegen können. Bedeutende Änderungen der Drücke in diesem Zeitraum sind durchaus wahrscheinlich.

Fehler konnten durch die manuelle Übertragung der Daten in Excel auftreten, sowie durch falsche Interpretation von verbalen Einstufungen, z. B. der RH-Größe. Nicht erhobene Daten wurden nicht erfasst, und somit auch nicht mit z. B. „0“ oder „negativ“ deklariert.

7 Schlussfolgerung / Zusammenfassung

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene, aber schwere Erkrankung der Lungengefäße, die bis zum Rechtsherzversagen führen kann und definiert ist durch $mPAP_{RHK}$ ≥25 mmHg. Das Echo ist eine häufig genutzte, ungefährliche Screening- und Verlaufsuntersuchung. Wie gut ist es hierzu geeignet, verglichen mit dem Rechtsherzkatheter (RHK)? Welche prognostischen Aussagen kann es treffen?

Unsere retrospektive Studie evaluiert hierfür mittels deskriptiver und Überlebensstatistik ausgesuchte Parameter anhand von 466 erstdiagnostizierten PAH-Patienten, welche im Abstand von maximal 6 Monaten echokardiographisch und per RHK erhoben sind.

Bedingt eignet sich das Echo zum Screening, vor allem bei grenzwertigem pulmonalarteriellen Druck (PAP), da u.a. die Schallbedingungen und Untersucherabhängigkeit zu deutlichen Abweichungen führen. Der systolische PAP ($sPAP_{Echo}$) unterliegt starken Schwankungen, so dass 62% der Werte um mehr als 10 mmHg abweichen. Im Mittel unterschätzt es um 10 mmHg, bis hin zu 55 mmHg. Folgende Parameter üben Einflüsse auf den $sPAP_{Echo}$ aus: Niedrige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)-Grade (1 bis 2) führen zu Unterschätzungen von ca. 16 mmHg, schwere TI-Grade (3 bis 4) treffen im Mittel genau. Der $sPAP_{Echo}$ ist von der sPAP-Höhe an sich abhängig; bei ca. 60 mmHg ist er im Mittel genau, darunter überschätzt er und darüber unterschätzt er um ca. 1 mmHg pro 2 mmHg. Genauer hingegen lässt sich der mittlere PAP ($mPAP_{RHK}$) aus dem $sPAP_{Echo}$ mittels Formel bestimmen: $sPAP_{Echo}$ * 0,68 + 2 mmHg, jedoch nur mit starker Streuung (KI ca. ±30 mmHg). Diese Korrelation ist besser als direkt $sPAP_{Echo}$ zu $mPAP_{RHK}$. Ab 49 mmHg $sPAP_{Echo}$ kann bei uns sicher die Diagnose PAH gestellt werden, ab 33 mmHg mit weiteren PH-Zeichen ist sie wahrscheinlich. Weiterhin wird gezeigt, dass das Echo nur ein Drittel der pathologischen zentralvenösen Druck (ZVD)- Werte aufdeckt. Es gibt viele Methoden der ZVD-Bestimmung, das genaueste Vorgehen beschreibt Rudski[55], der sekundäre rechtsatriale Drucküberlastungszeichen mit einbezieht.

Das Echo als kostengünstiges und weit verfügbares Medium eignet sich mit den Parametern $sPAP_{Echo}$, TI, TAPSE und rechtem Atrium (RA) sowie Ventrikel (RV) besser zur Prognoseabschätzung als es der RHK-Parameter $mPAP_{RHK}$ kann. Als ungünstig stellte sich heraus: TAPSE ≤18 mm und deutlich ungünstig <12 mm, $sPAP_{Echo}$ >70 mmHg, zunehmende TI-Grade, deutlich ungünstig ab TI 4, mindestens leicht dilatierte Ausmaße von RA, ab 37 mm RA kurze Achse und mindestens leicht dilatierte Ausmaße von RV, ab 33 mm RV-Querdurchmesser.

8 Summary

PAH is a rare but serious disease of the pulmonary vessels, which can lead to right heart failure and is defined by $mPAP_{RHK}$ ≥25 mmHg. Echocardiography (echo) is a frequently used harmless screening and follow-up examination. Respecting this, how good is it compared with right heart catheterization (RHC)? Which prognostic statements may it reveal?

Our retrospective study evaluated this using descriptive and survival analysis selected parameters from 466 primarily diagnosed pulmonary arterial hypertension (PAH) patients. Echo and RHC parameters are taken within six months of each patient.

Echo is limited suitable for screening, especially addressing borderline pulmonary arterial pressure (PAP). Significant deviations are caused by examination conditions and examiner dependence. $sPAP_{Echo}$ is clearly imprecise so that 62 % of the values differ by more than 10 mmHg. On average it underestimates by 10 mmHg, even up to 55 mmHg. Following parameters have influence on $sPAP_{Echo}$ (systolic PAP): Low tricuspid regurgitation (TR)-grades (1 to 2) lead to underestimation of about 16 mmHg, heavy TR-grades (3 to 4) hit the average. The $sPAP_{Echo}$ depends on the sPAP height itself. At about 60 mmHg $sPAP_{Echo}$ and $sPAP_{RHC}$ are equal. Below this value it overestimates and above it underestimates with 1 mmHg by 2 mmHg. The $sPAP_{Echo}$ can be used to determine $mPAP_{RHC}$ by the formula: $sPAP_{Echo}$ * 0.68 + 2 mmHg, giving caution to the strong dispersion (confidence interval ± 30 mmHg). This correlation is better than $sPAP_{Echo}$ directly compared to $mPAP_{RHC}$. Our examiners are able to confirm PAH with ≥49 mmHg $sPAP_{Echo}$. Values ≥33 mmHg along with other PH-marks appear most likely as PAH. Furthermore, it is shown that echo reveals only one third of pathological central venous pressure (CVP) values. There are many methods of CVP-determining, the most accurate approach describes Rudski[55], secondary right atrial pressure overload signs involving.

The echo, as an inexpensive and widely available medium, is better suited using the parameters $sPAP_{Echo}$, TR, TAPSE, right atrium and ventricle size for estimation of prognosis than RHC parameters, e.g. $mPAP_{RHC}$. A bad outcome comes along with: TAPSE ≤18 mm and particularly unfavorable <12 mm, $sPAP_{Echo}$ >70 mmHg, increasing TR, particularly unfavorable at TR grade 4, at least slightly dilated proportions of right atrium, ≥37 mm short axis and at least slightly dilated right ventricle, ≥33 mm in dimension.

9 Abkürzungsverzeichnis

a4KB	apikaler Vierkammerblick
Chi²	Chi-Quadrat-Test
CTEPH	chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie
Echo	transthorakale Echokardiographie
IPAH	idiopathische PAH
IQA	Interquartilenabstand
KI	Konfidenzintervall (95 % der Werte)
max	Maximum, maximal
min	Minimum, minimal
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
$mPAP_{Echo}$	mPAP durch Echo erhoben
$mPAP_{RHK}$	mPAP ermittelt via RHK
$mPAP_{RHK}$'	mPAP berechnet mittels $sPAP_{Echo}$ * 0,68 + 2 mmHg
MW	Mittelwert
N	Gesamtzahl, Häufigkeit
p	Signifikanz
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	pulmonalarterieller Druck
PAWP	pulmonalarterieller Wedge Pressure (Verschluss Druck)
PCH	pulmonal-kapilläre Hämangiomatose
PH	pulmonale Hypertonie
PH-negativ	ein $mPAP_{RHK}$ von <25 mmHg liegt vor
PH-positiv	ein $mPAP_{RHK}$ von ≥25 mmHg liegt vor
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	pulmonal-vaskuläre Resistance
R	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
RA	rechtes Atrium

RAA	Fläche rechtes Atrium
RAkurz	rechtes Atrium kürzerer Durchmesser
RAlang	rechtes Atrium längerer Durchmesser
RAord	rechtes Atrium, ordinal erfasst nach Dilatationsgrad
RH	Rechtsherz
RHDD	Rechtsherzdruckdifferenz, ermittelt über den TI-Jet
RHI	Rechtsherzinsuffizienz
RHK	Rechtsherzkatheter (Untersuchung)
RV	rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
RVquer	rechtsventrikulärer Querdurchmesser
SD	Standardabweichung
sekRAD	sekundäre rechtsatriale Drucküberlastungszeichen
Sens	Sensitivität
sPAP	systolischer pulmonalarteriellen Druck (incl. ZVD)
$sPAP_{Echo}$	sPAP durch Echo erhoben
$sPAP_{RHK}$	sPAP via RHK erhoben
Spez	Spezifität
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VCI	Vena cava inferior
VCIexsp	Vena cava inferior Durchmesser exspiratorisch
VCIinsp	Vena cava inferior Durchmesser inspiratorisch
VCIvar	Vena cava inferior Atemvariabilität
vs.	versus (= im Vergleich mit)
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVD_{Echo}	ZVD echokardiographisch abgeschätzt nach Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln
ZVD_{RHK}	ZVD mittels RHK gemessen

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung Pulmonale Hypertonie 1
Tabelle 2 PH-Zeichen 5
Tabelle 3 ZVD_{Echo} nach Rudskis Regeln 9
Tabelle 4 Diagnosen und Geschlechter 13
Tabelle 5 Übersicht Daten 14
Tabelle 6 $sPAP_{Echo}$ Grenzwerte 26
Tabelle 7 $mPAP_{RHK}$' Vergleich 28
Tabelle 8 TI Häufigkeit 29
Tabelle 9 $sPAP_{Echo}$ Einfluss von TI 30
Tabelle 10 $sPAP_{Echo}$ Überleben nach Jahren 32
Tabelle 11 $mPAP_{RHK}$ Überleben nach Jahren 33
Tabelle 12 TI Überleben nach Jahren 34
Tabelle 13 TAPSE Überleben nach Jahren 36
Tabelle 14 RAord Überleben nach Jahren 40
Tabelle 15 RAord Einschätzung 41
Tabelle 16 RVord Überleben nach Jahren 43
Tabelle 17 RVord Einschätzung 44
Tabelle 18 Vergleich ZVD_{Echo} und ZVD_{RHK} mit anderen Studien 47
Tabelle 19 Vergleich $sPAP_{Echo}$ und $sPAP_{RHK}$ mit anderen Studien 50

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Untersuchungsalter 15
Abbildung 2 ZVD_{Echo} 16
Abbildung 3 VCIexsp 16
Abbildung 4 VCIvar 17
Abbildung 5 ZVD_{RHK} 18
Abbildung 6 ZVD_{RHK} – ZVD_{Echo} Bland-Altman 19
Abbildung 7 ZVD_{RHK} – ZVD_{Echo} Streudiagramm 20
Abbildung 8 $sPAP_{Echo}$ 21
Abbildung 9 $sPAP_{RHK}$ 21
Abbildung 10 $mPAP_{RHK}$ 22
Abbildung 11 $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$ Bland-Altman 23
Abbildung 12 $sPAP_{RHK}$ mit $sPAP_{Echo}$ Streudiagramm 23
Abbildung 13 $sPAP_{Echo}$ mit $mPAP_{RHK}$ Streudiagramm 24
Abbildung 14 $sPAP_{Echo}$ Grenzwertoptimierungskurve 25
Abbildung 15 $mPAP_{RHK}$ – $mPAP_{RHK}$' Bland-Altman 27
Abbildung 16 $mPAP_{RHK}$' Vergleich Boxplot 28
Abbildung 17 TI 29
Abbildung 18 $sPAP_{Echo}$ Einfluss von TI Boxplot 30
Abbildung 19 $sPAP_{Echo}$ Einfluss der sPAP-Höhe selbst 31
Abbildung 20 $sPAP_{Echo}$ Kaplan-Meier 32
Abbildung 21 $mPAP_{RHK}$ Kaplan-Meier 33
Abbildung 22 TI Kaplan-Meier 34
Abbildung 23 TAPSE 35
Abbildung 24 TAPSE Kaplan-Meier 36
Abbildung 25 RAord 37
Abbildung 26 RAkurz 38
Abbildung 27 RAlang 38
Abbildung 28 RAA 39
Abbildung 29 RAord Kaplan-Meier 40
Abbildung 30 RVord 42
Abbildung 31 RVquer 42
Abbildung 32 RVord Kaplan-Meier 43

Literaturverzeichnis

1. Aduen J. F., R. Castello, M. M. Lozano, u.a.: An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr,* 22**:** 814-9, 2009.
2. Baker S. G.: The central role of receiver operating characteristic (ROC) curves in evaluating tests for the early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst,* 95**:** 511-5, 2003.
3. Batal O., O. F. Khatib, R. A. Dweik, u.a.: Comparison of baseline predictors of prognosis in pulmonary arterial hypertension in patients surviving ≤2 years and those surviving ≥5 years after baseline right-sided cardiac catheterization. *Am J Cardiol,* 109**:** 1514-20, 2012.
4. Bech-Hanssen O., K. Karason, B. Rundqvist, u.a.: Can pulmonary hypertension and increased pulmonary vascular resistance be ruled in and ruled out by echocardiography? *J Am Soc Echocardiogr,* 26**:** 469-78, 2013.
5. Bedard E., K. Dimopoulos und M. A. Gatzoulis: Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J,* 30**:** 256-65, 2009.
6. Bland J. M. und D. G. Altman: Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet,* 346**:** 1085-7, 1995.
7. Boldt E.: Institut für Biometrie und Klinische Forschung - Spezielle Testverfahren. 2013.
8. Bonderman D., P. Wexberg, H. Heinzl, u.a.: Non-invasive algorithms for the diagnosis of pulmonary hypertension. *Thromb Haemost,* 108**:** 1037-41, 2010.
9. Bossone E., B. D. Bodini, A. Mazza, u.a.: Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest,* 127**:** 1836-43, 2005.
10. Brennan J. M., J. E. Blair, S. Goonewardena, u.a.: Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr,* 20**:** 857-61, 2007.
11. Burgess M. I., N. Mogulkoc, R. J. Bright-Thomas, u.a.: Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr,* 15**:** 633-9, 2002.
12. Carluccio E., F. L. Dini, P. Biagioli, u.a.: The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail,* 15**:** 868-76, 2013.
13. Chemla D., V. Castelain, M. Humbert, u.a.: New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest,* 126**:** 1313-7, 2004.
14. Chemla D., V. Castelain, S. Provencher, u.a.: Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest,* 135**:** 760-8, 2009.
15. Citilcioglu S., A. Sebe, M. O. Ay, u.a.: The relationship between inferior vena cava diameter measured by bedside ultrasonography and central venous pressure value. *Pak J Med Sci,* 30**:** 310-5, 2014.
16. Constantinescu T., S. L. Magda, R. Niculescu, u.a.: New Echocardiographic Tehniques in Pulmonary Arterial Hypertension vs. Right Heart Catheterization - A Pilot Study. *Maedica (Buchar),* 8**:** 116-23, 2013.
17. D'Alto M., E. Romeo, P. Argiento, u.a.: Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol,* 168**:** 4058-62, 2013.
18. Derliz Mereles E. G.: A Stepwise and Practical Approach to Optimizing Echocardiography in Pulmonary Hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension,* Vol 5 No3, 2006.

19. Di Bello V., L. Conte, M. G. Delle Donne, u.a.: Advantages of Real Time Three-Dimensional Echocardiography in the Assessment of Right Ventricular Volumes and Function in Patients with Pulmonary Hypertension Compared with Conventional Two-Dimensional Echocardiography. *Echocardiography*, 2013.
20. El-Korashy R. I. M., Y. M. Amin, A. I. Eissa, u.a.: Echocardiography versus right heart catheterization in class I pulmonary hypertension. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis,* 63**:** 419-422, 2013.
21. Fisher M. R., G. J. Criner, A. P. Fishman, u.a.: Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J,* 30**:** 914-21, 2007.
22. Fisher M. R., P. R. Forfia, E. Chamera, u.a.: Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med,* 179**:** 615-21, 2009.
23. Forfia P. R., M. R. Fisher, S. C. Mathai, u.a.: Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med,* 174**:** 1034-41, 2006.
24. Galie N., M. M. Hoeper, M. Humbert, u.a.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J,* 30**:** 2493-537, 2009.
25. Galie N., M. Humbert, J. L. Vachiery, u.a.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol,* 73**:** 1127-206, 2015.
26. Galie N., L. Rubin und G. Simonneau: Developing a heart score: next steps. *Am J Cardiol,* 110**:** 49S-51S, 2012.
27. Ghio S., C. Klersy, G. Magrini, u.a.: Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*, 2008.
28. Ghofrani H. A., O. Distler, F. Gerhardt, u.a.: Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr,* 135 Suppl 3**:** S87-101, 2010.
29. Grouven U., R. Bender, A. Ziegler, u.a.: Comparing methods of measurement. *Dtsch Med Wochenschr,* 132 Suppl 1**:** e69-73, 2007.
30. Grünig E., A. Barner, M. Bell, u.a.: Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr,* 135 Suppl 3**:** S67-77, 2010.
31. Grünig E., P. Henn, A. D'Andrea, u.a.: Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging,* 6**:** 117-24, 2013.
32. Held M., M. Linke und B. Jany: Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension. *Dtsch Med Wochenschr,* 139**:** 1511-1517, 2014.
33. Hoeper M. M.: The new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J,* 34**:** 790-1, 2009.
34. Ioakim Spyridopoulos M., Riessen: Herzkatheteruntersuchung. *Kardiologie compact (Georg Thieme Verlag)*, 2006.
35. Janda S., N. Shahidi, K. Gin, u.a.: Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart,* 97**:** 612-22, 2011.
36. Karas M. G. und J. R. Kizer: Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Prog Cardiovasc Dis,* 55**:** 144-60, 2012.

37. Kaul S., C. Tei, J. M. Hopkins, u.a.: Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J,* 107**:** 526-31, 1984.
38. Lafitte S., X. Pillois, P. Reant, u.a.: Estimation of Pulmonary Pressures and Diagnosis of Pulmonary Hypertension by Doppler Echocardiography: A Retrospective Comparison of Routine Echocardiography and Invasive Hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013.
39. Lopez-Candales A. und K. Edelman: Shape of the right ventricular outflow Doppler envelope and severity of pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging,* 13**:** 309-16, 2011.
40. Mathai S. C., C. T. Sibley, P. R. Forfia, u.a.: Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol,* 38**:** 2410-8, 2011.
41. McLaughlin V. V. und M. D. McGoon: Pulmonary arterial hypertension. *Circulation,* 114**:** 1417-31, 2006.
42. McLaughlin V. V., K. W. Presberg, R. L. Doyle, u.a.: Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest,* 126**:** 78S-92S, 2004.
43. Mereles D.: www.echobasics.de.
44. Milan A., C. Magnino und F. Veglio: Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr,* 23**:** 225-39; quiz 332-4, 2010.
45. Moceri P., D. Baudouy, O. Chiche, u.a.: Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis,* 107**:** 261-71, 2014.
46. Moltzahn S. Z. M.: Dopplerechokardiographie: CW, PW, Farbdoppler ; eine Einführung. *Georg Thieme Verlag*, 1992.
47. Muller H., H. Burri und R. Lerch: Evaluation of right atrial size in patients with atrial arrhythmias: comparison of 2D versus real time 3D echocardiography. *Echocardiography,* 25**:** 617-23, 2008.
48. Olschewski H.: Drug therapy of primary and secondary pulmonary hypertension. *Herz,* 27**:** 463-7, 2002.
49. Ommen S. R., R. A. Nishimura, D. G. Hurrell, u.a.: Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc,* 75**:** 24-9, 2000.
50. Opitz C. F., R. Blindt, F. Blumberg, u.a.: Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr,* 135 Suppl 3**:** S78-86, 2010.
51. Rich J. D.: Counterpoint: can Doppler echocardiography estimates of pulmonary artery systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? No. *Chest,* 143**:** 1536-9, 2013.
52. Rich J. D., S. J. Shah, R. S. Swamy, u.a.: Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest,* 139**:** 988-93, 2011.
53. Rosenkranz S.: Pulmonary hypertension: classification, pathophysiology and noninvasive diagnosis. *Dtsch Med Wochenschr,* 131**:** S295-9, 2006.
54. Rudski L. G.: Point: can Doppler echocardiography estimates of pulmonary artery systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? Yes. *Chest,* 143**:** 1533-6, 2013.

55. Rudski L. G., W. W. Lai, J. Afilalo, u.a.: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr,* 23**:** 685-713; quiz 786-8, 2010.
56. Strange G., D. Playford, S. Stewart, u.a.: Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart,* 98**:** 1805-11, 2012.
57. Syyed R., J. T. Reeves, D. Welsh, u.a.: The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest,* 133**:** 633-9, 2008.
58. Tokushima T., T. Utsunomiya, K. Yoshida, u.a.: Estimation of the systolic pulmonary arterial pressure using contrast-enhanced continuous-wave Doppler in patients with trivial tricuspid regurgitation. *Jpn Heart J,* 40**:** 311-20, 1999.
59. Tonelli A. R., D. Conci, B. K. Tamarappoo, u.a.: Prognostic value of echocardiographic changes in patients with pulmonary arterial hypertension receiving parenteral prostacyclin therapy. *J Am Soc Echocardiogr,* 27**:** 733-741 e2, 2014.
60. Tuder R. M.: Pathology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med,* 30**:** 376-85, 2009.
61. Voswinckel R., F. Reichenberger, H. Gall, u.a.: Therapy of pulmonary arterial hypertension. *Internist (Berl),* 50**:** 1101-2, 1104-9, 2009.
62. Ziegler A., S. Lange und R. Bender: Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method. *Dtsch Med Wochenschr,* 132 Suppl 1**:** e36-8, 2007.

12 Eidesstattliche Erklärung

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

13 Danksagung

Als erstes danke ich Prof. Ardeschir Ghofrani als meinem Doktorvater für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine Betreuung.

Ein großer Dank gebührt Henning Gall, welcher mich nicht nur in das Thema einführte, sondern mir immer gut und vor allem zeitnah alle Fragen beantwortete.

Außerdem gilt mein Dank dem Team der pulmonalen Hypertonie Ambulanz; den Ärzten (u.a. Dr. Melanie Thamm, Dr. Rieke Lendeckel, und Dr. Holger Nef) für Ihre Zeit um Echos zu erheben und den Schwestern (vor allem Schwester Barbara und Christina), die mir viel organisatorisch geholfen haben.

Ich danke insbesondere Mira Müller-Lucks, Ingo Mascher, Reinhard Jacob, Anja Ecke, Claudia Heinrich und Carolin Pichl für Ihre wertvollen Tipps und natürlich auch den anderen Doktoranden der PH-Ambulanz für unser Teamwork.

Ich möchte Peter Schön danken, welcher mir die Doktorandenstelle vermittelt hatte.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern danken, die mich finanziell und moralisch unterstützt haben, nicht nur das Studium abzuschließen, sondern auch mich zu dieser Doktorarbeit ermutigt haben.

Vielen Dank Euch allen!