

**Diagnostische Wertigkeit echokardiographischer
Parameter für das Vorliegen einer pulmonalen
Hypertonie**
-
Vergleich zwischen ätiologischen Klassen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
an der Justus- Liebig- Universität Gießen

Vorgelegt von Charlotte Heinze
aus Hannover

Gießen, den 10.05.2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik II - Pneumologie

Betreuer/in: Prof. Dr. Dr. Gall

Gutachter/in: Prof. Dr. Sander

Tag der Disputation: 27.04.2021

Selbstständigkeitserklärung

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

Ort, Datum

Charlotte Heinze

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Definition	1
1.2	Klassifikation.....	1
1.3	Pathophysiologie.....	3
1.4	Diagnostik bei pulmonaler Hypertonie.....	4
1.5	Diagnostische Akkuratheit der Echokardiographie bei der Erkennung der Pulmonalen Hypertonie	6
1.6	Andere bildgebende Diagnostik bei der Erkennung der Pulmonalen Hypertonie ...	12
1.7	Bewertung diagnostischer Tests	15
1.8	Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	15
2	Methodik	17
2.1	Echokardiographie.....	17
2.2	Rechtsherzkatheter	18
2.3	Statistische Auswertung	19
3	Ergebnis	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Rechtsherzkatheter	21
3.2.1	Mittlerer Pulmonalarterieller Druck.....	21
3.2.2	Cardiac- Index	22
3.2.3	Pulmonalvaskulärer Widerstand.....	22
3.3	Echokardiographische Parameter.....	23
3.3.1	Rechter Ventrikel Durchmesser basal	23
3.3.2	Rechtes Atrium längere Durchmesser.....	24
3.3.3	Rechtes Atrium kürzere Durchmesser.....	25
3.3.4	Rechtes Atrium Fläche.....	26
3.3.5	TAPSE	27
3.3.6	S´	28
3.3.7	Tei- Index	29
3.3.8	Akzelerationszeit.....	30
3.3.9	Systolisch pulmonalarterieller Druck.....	31
3.3.10	Zentraler Venendruck.....	32
3.3.11	Akzelerationszeit/Ejektionszeit	33
3.3.12	Vena cava inferior expiratorisch	34
3.3.13	Vena cava inferior inspiratorisch	35
3.4	Diagnostische Akkuratheit echokardiographischer Parameter.....	36
3.4.1	Rechter Ventrikel Durchmesser basal (Cut- Off Wert >42,5 mm).....	36
3.4.2	Rechtes Atrium längerer Durchmesser (Cut- Off Wert >52,50 mm)	37
3.4.3	Rechtes Atrium kürzere Durchmesser (Cut- Off Wert >43,50mm)	38
3.4.4	Rechtes Atrium Fläche (Cut- Off Wert > 43,50mm)	39
3.4.5	TAPSE (Cut- Off Wert >17,50 mm).....	39
3.4.6	S´ (Cut- Off Wert >11,50 cm/sec).....	40
3.4.7	Tei- Index (Cut- Off Wert >0,435).....	41
3.4.8	Akzelerationszeit (Cut- Off Wert <97ms)	42
3.4.9	Systolisch pulmonalarterieller Druck (Cut- Off Wert >42,50 mmHg).....	43
3.4.10	Zentraler Venendruck (Cut- Off Wert >4,50 mmHg).....	43
3.4.11	Akzelerationszeit/Ejektionszeit (Cut- Off Wert <0,345).....	44
3.4.12	Vena Cava Inferior expiratorisch (Cut- Off Wert >17,50 mm).....	45

3.4.13	Vena Cava inferior inspiratorisch (Cut- Off Wert >11mm).....	46
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
3.5.1	Diskontinuierliche Parameter.....	47
3.5.2	Trennschärfe der Parameter.....	47
3.5.3	Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Diagnostik für die einzelnen Ätiologien.....	48
3.5.4	Sensitivität und Spezifität der Parameter.....	48
3.5.5	Diagnostische Genauigkeit pro Ätiologie.....	49
3.5.6	Pulmonal arterielle Hypertonie.....	49
3.5.6.1	Pulmonale Hypertonie bei Erkrankung des linken Herzens.....	50
3.5.6.2	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen.....	51
3.5.6.3	Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie.....	52
4	Diskussion.....	53
4.1	Diagnostische Trennschärfe der echokardiographischen Parameter.....	53
4.2	Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeiten der einzelnen Ätiologien.....	57
4.3	Diagnostische Trennschärfe pro Ätiologie.....	58
4.3.1	Pulmonal arterielle Hypertonie.....	58
4.3.2	Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens.....	59
4.3.3	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen.....	60
4.3.4	Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie.....	61
5	Ausblick.....	64
6	Zusammenfassung.....	65
7	Abstract.....	67
8	Literaturverzeichnis.....	68
9	Abbildungsverzeichnis.....	75
10	Tabellenverzeichnis.....	76
11	Abkürzungsverzeichnis.....	79
12	Danksagung.....	81

1 Einführung

1.1 Definition

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronische Erkrankung, die durch einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) und durch eine sekundäre, rechtsventrikuläre Dysfunktion gekennzeichnet ist [1].

Laut der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology (ESC)) und der Europäischen Lungengesellschaft (European Respiratory Society (ERS)) liegt eine Pulmonale Hypertonie vor, wenn in Ruhe, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK), der pulmonal arterielle Mitteldruck (PAPm) ≥ 25 mmHg liegt [2]. Im Mittel beträgt der PAPm in Ruhe beim Gesunden $14,0 \pm 3,3$ mmHg, mit einer oberen Normgrenze von 20,6 mmHg [3]. Bei Werten zwischen 21-24 mmHg spricht man von einer „Borderline- PH [4, 5]. Seit dem 6th. World Symposium on Pulmonary Hypertension 2018 wird die Diagnose einer Pulmonalen Hypertonie bereits ab einem mPAP > 20 mmHg gestellt. Bei einem zusätzlichen PVR > 3 WU liegt eine präkapilläre PH vor [6].

Eine pulmonale Hypertonie ist keinesfalls selten, sondern betrifft wahrscheinlich etwa 1 % der globalen Bevölkerung. Bei über 65-jährigen dürfte die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei etwa 10% liegen [7].

1.2 Klassifikation

Die Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie in fünf Gruppen wurde auf dem 2. World Symposium on Pulmonary Hypertension 1998 in Evian, Frankreich, erstmalig eingeführt und letztmalig auf dem 6. World Symposium in Nizza 2018 aktualisiert [8]. Die klinische Klassifikation der PH kategorisiert multiple klinische Krankheitsbilder mit ähnlichem klinischem Erscheinungsbild, pathologischen Befunden, hämodynamischen Charakteristika und Behandlungsstrategien in 5 Gruppen [3]. Das Ziel dieser Klassifizierung ist die exakte Diagnosestellung und die damit verbundene Therapieoption, da die PH unbehandelt eine schlechte Prognose besitzt [9]. Diese Einteilung ist in Tabelle 1 aufgeführt.

1. Pulmonale arterielle Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ idiopathisch ➤ hereditär (BMP2- oder sonstige Mutation) ➤ durch Medikamente/Toxine ➤ assoziiert mit: Bindegewebserkrankungen HIV-Infektion portaler Hypertension angeborenen Herzfehlern
1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung bzw. pulmonale kapilläre Hämangiomatose	
1". Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	-
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ linksventrikuläre systolische Dysfunktion ➤ linksventrikuläre diastolische Dysfunktion ➤ Klappenerkrankungen ➤ angeborene/erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien ➤ angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ chronisch obstruktive Lungenerkrankung ➤ interstitielle Lungenerkrankung ➤ andere Lungenerkrankung mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster ➤ schlafbezogene Atemstörung ➤ alveoläre Hypoventilationssyndrome ➤ chronischer Aufenthalt in großer Höhe ➤ Entwicklungsstörungen der Lunge
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie ➤ andere Pulmonalarterien-Obstruktionen ➤ Angiosarkom, andere intravaskuläre Tumore ➤ Arteriitis ➤ angeborene Pulmonalarterienstenose ➤ Parasiten (Hydatidose)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> ➤ hämatologische Erkrankungen (chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie) ➤ systemische Erkrankungen (Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose) ➤ metabolische Störungen (Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen) ➤ andere

Tabelle 1: Detaillierte klinische Klassifikation der Gruppen 1-5 der pulmonalen Hypertonie [3].

1.3 Pathophysiologie

Die PH ist eine ätiologisch und pathogenetisch heterogene Erkrankung der pulmonalen Strombahn wobei die verschiedenen Formen der Erkrankung gemeinsame strukturelle Veränderungen aufweisen [9].

Beim Großteil der Formen der PH ist die Gefäßstrombahn selbst nicht der Ursprung des pathologischen Geschehens, sondern sie wird sekundär im Rahmen von Parenchymveränderungen anderer Ursache geschädigt. Bei der idiopathischen und der hereditären pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) hingegen geht die PH primär von den Gefäßen aus. Es finden sich distinkte Veränderungen, die auch Rückschlüsse auf den Grad der PH zulassen [10].

Die multifaktorielle Pathobiologie umfasst Mechanismen wie Vasokonstriktion, Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, fibrotische Prozesse sowie in-situ Thrombosierung, wodurch es dauerhaft zu einer Erhöhung des PVR und PAP kommt [9].

Diese Erhöhungen führen im Verlauf zu einem Umbau der Gefäße („Vascular Remodelling“), der die gemeinsame Endstrecke der PH darstellt. Dieser Umbau umfasst alle Schichten der Gefäßwand. Dieser Umbauprozess wird verkompliziert durch die zelluläre Heterogenität innerhalb jedes Abschnitts der Lungenarterienwand, so dass sich der Umbauprozess in den großen Gefäßen von dem in den kleinsten Gefäßen unterscheidet [11, 12].

Im Prozess der Lungengefäßumbildung spielen ebenfalls die Endothelzellen (EC) eine zentrale Rolle. Kommt es zu einer Endotheldysfunktion bedeutet dies ein Ungleichgewicht von Vasokonstriktoren im Vergleich zu Vasodilatoren, prothrombotischen gegenüber antithrombotischen Mediatoren und proinflammatorischer gegenüber entzündungshemmender Signale [13]. Bei diesen Patienten ist die endogene Produktion von pulmonalen Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid, einschließlich der endothelialen Stickstoffsynthase (eNOS), sowie die Prostaglandinkonzentration vermindert. Weitere Studien zeigten eine Zunahme der Vasokonstriktoren Endothelin-1 (ET-1), Thromboxan und Serotonin. Diese führen zu einer Blutgefäßverengung und tragen zum Gefäßumbau bei [14].

Als Reaktion auf die vaskulären Belastungen kommt es weiterhin zu einer Proliferation und Veränderung des Fibroblasten-Phänotyps innerhalb der Adventitia. Diese Veränderung stimuliert die Freisetzung von Entzündungszellen, bei der es zu einer Entzündungsreaktion innerhalb der Gefäßwand kommt. Die dabei rekrutierten zirkulierenden Vorläuferzellen tragen signifikant zu der strukturellen Remodellierung sowie der anhaltenden Vasokonstriktion der Lungenzirkulation bei. Des Weiteren führt die Aktivierung residenter Fibroblasten zu einer Überexpression extrazellulärer Matrixproteine, einer Hypertrophie der Media mit Einlagerung von glatten Muskelzellen sowie zu einer Intimafibrose [12, 15].

1.4 Diagnostik bei pulmonaler Hypertonie

Bei Patienten mit vermuteter PH erfordert das diagnostische Vorgehen eine Reihe von Untersuchungen, um einen Verdacht zu bekräftigen oder zu schwächen, die Diagnose zu bestätigen, die klinische Zuordnung der PH festzulegen und den Schweregrad einzuschätzen. Ein zusammenfassender diagnostischer Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [16].

Ein Screening sollte zum einen bei Patienten mit Symptomen für die PH erfolgen, zum anderen bei asymptomatischen Patienten, die jedoch ein Risiko für die Entwicklung einer PH aufweisen. Zu dieser Risikogruppe gehören Patienten mit systemischer Sklerose (SSc), Lungenerkrankung wie idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) oder chronischer obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD), BMPR2 Mutationsträger oder Verwandte von Patienten mit vererbbarer PAH (HPAH) und Patienten mit portaler Hypertonie [17].

Die Symptome der PH sind unspezifisch. Im Vordergrund stehen Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Thoraxschmerzen, Synkopen, Ödeme und Zunahme des Bauchumfangs. Symptome in Ruhe sind nur in fortgeschrittenen Fällen vorhanden [16]. Die Symptomschwere wird nach der WHO-Funktionsklasse klassifiziert, einer modifizierten Form der Klassifikation der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (siehe Tabelle 2). Die funktionelle Klassifikation der WHO prognostiziert die Diagnose und lenkt die Behandlung [18].

Klasse 1	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
Klasse 2	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
Klasse 3	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
Klasse 4	Patienten mit pulmonaler Hypertonie die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt

Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der Klassen 1-4 der pulmonalen Hypertonie [19]

Zu den körperlichen Zeichen der PH gehören linksparasternale Pulsationen, ein systolisches Strömungsgeräusch links parasternal bei Trikuspidalinsuffizienz, ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz und eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des II. Herztons. Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium weisen gestaute Jugularvenen, periphere Ödeme, Hepatomegalie und Aszites auf [20].

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung stellt das Elektrokardiogramm (EKG) einen weiteren Schritt des diagnostischen Vorgehens dar. Bei einer latenten oder leichten PH bestehen im Ruhe- EKG meist keine charakteristischen Auffälligkeiten. Bei behandlungsbedürftiger PH finden sich in 83% der Fälle pathologische Befunde [21].

Die transthorakale Echokardiographie ist ein wichtiger Bestandteil der nicht- invasiven Untersuchungen. Diese kann verwendet werden, um die rechtsventrikulären Dimensionen und Funktionen zu bewerten und den rechtsventrikulären systolischen Druck zu schätzen [22].

Die Methode der Wahl bei der Identifizierung der chronischen thromboembolischen Lungenerkrankung als Ursache von PH stellt die Beatmungs-Perfusions-Szintigraphie (V / Q) dar. Sie hat eine hohe Sensitivität zum Nachweis einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie [23]. Als weiterer Bestandteil der PH Diagnostik wird die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) Diagnostik des Thorax empfohlen. Als Zeichen für eine PH können hierbei eine zentrale Pulmonalarteriendilatation, eine abrupte Verengung der peripheren Lungengefäße, rechtsventrikuläre und atriale Hypertrophie, erweiterte Bronchialarterien und ein sog. Mosaikmuster Aufschluss geben [24].

Neben diesen Untersuchungen liefert die Messung bestimmter Laborparameter, wie dem BNP- bzw. NTproBNP, eine Aussage über den Grad der RV- Dysfunktion und dessen Verlauf [25]. Ein weiterer Marker, der im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitätsrate von PH-Patienten steht, ist das Troponin (cTnT) [26]. Auf der Suche nach zugrundeliegenden Lungenerkrankungen stellt die Spirometrie eine weitere nicht- invasive Untersuchungsmethode dar, bei der sich meist eine eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO) zeigt. Zu der gezielten Diagnostik gehört der Ausschluss verschiedener Erkrankungen wie HIV, Kollagenosen, chronischer Lupus erythematodes, HIV, kongenitale Vitien etc. [16].

Den Goldstandard für die Diagnose und nachfolgende Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie stellt die Rechtsherzkatheteruntersuchung dar. Diese invasive Diagnostik ist die einzige Methode, die definitiv die Diagnose einer PH stellen kann, da sie direkt den Druck in den Lungenarterien (mPAP) und die Herzfunktion misst [27]. Der Grenzwert des mPAP (≥ 25 mmHg) ist ein wesentliches Entscheidungskriterium zur Einleitung einer gezielten Therapie bei Patienten mit PH [28].

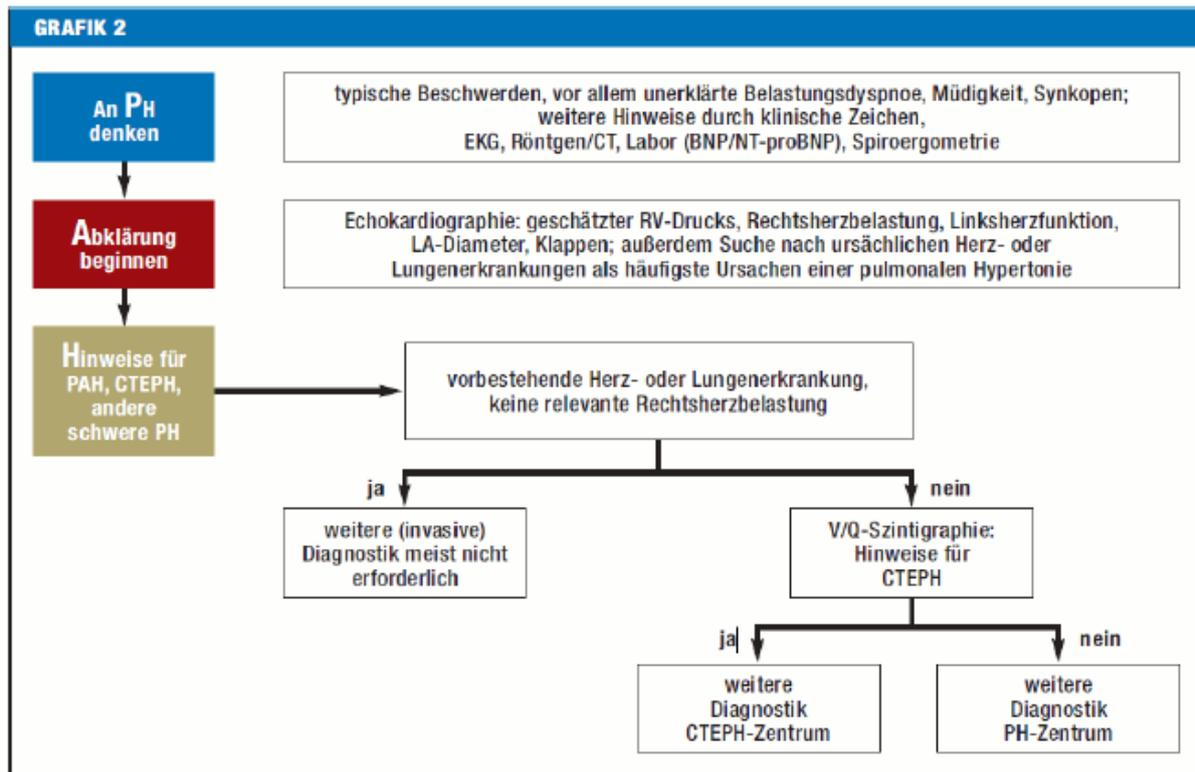


Abbildung 1: Initiale Diagnostik bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie [29].

1.5 Diagnostische Akkuratheit der Echokardiographie bei der Erkennung der Pulmonalen Hypertonie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) stellt die wichtigste nicht-invasive Untersuchung in der Diagnostik der PH dar, da sie die Auswirkungen der PH auf das Herz aufzeigt und mittels „continuous wave“-Doppler Messungen (CWD) eine Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks liefert [30]. Da die Pulmonale Hypertonie assoziiert ist mit einer stark eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht, ist eine Früherkennung essenziell. Die komplexe Geometrie des rechten Ventrikels birgt jedoch Schwierigkeiten in der Diagnostik. Aufgrund der nicht-symmetrischen, pyramidenförmigen Kammerkonfiguration stellt die Quantifizierung der RV-Größe und der systolischen Funktion eine große Herausforderung dar [3].

Für eine Festlegung geeigneter Therapien und der damit verbundenen Prognose ist eine genaue Einschätzung der rechtsventrikulären Struktur und Funktion entscheidend. [31]. Der Befund sollte auf der Grundlage von quantitativen und qualitativen Parametern erfolgen. Diese Parameter sollten Informationen über die Größe des rechten Herzens, sowie eine Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion beinhalten [32]. Bezüglich der echokardiographischen Einschätzung des Vorliegens einer PH empfehlen die ESC/ERS- Leitlinien eine Abstufung der

Wahrscheinlichkeit in hoch, intermediär oder gering. Diese Abstufung sollte basierend auf der Trikuspidal- Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) in Ruhe und dem Vorliegen zusätzlicher echokardiographischer Parameter erfolgen [33]. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen diese Empfehlungen.

Tabelle 7A: Echokardiographische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie		
Maximale Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit (m/s)	Vorliegen anderer echokardiographischer „PH-Zeichen“ ^a	Echokardiographische Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale Hypertonie
≤ 2,8 oder nicht messbar	Nein	Niedrig
≤ 2,8 oder nicht messbar	Ja	Intermediär
2,9–3,4	Nein	
2,9–3,4	Ja	Hoch
> 3,4	Nicht erforderlich	

Abbildung 2: Graduierung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Pulmonalen Hypertonie bei symptomatischen Patienten anhand der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit sowie zusätzlicher echokardiographischer „PH- Zeichen“ [17].

Tabelle 7B: Echokardiographische Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie zusätzlich zur Messung der Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit in Tabelle 7A		
A: Ventrikel ^a	B: Pulmonalarterie ^a	C: Vena cava inferior und rechter Vorhof ^a
Verhältnis des basalen Diameters rechter/linker Ventrikel > 1,0	Rechtsventrikuläre Ausfluss-Doppler- Akzelerationszeit < 105 m/s und/ oder mittelsystolischer Schluss der Pulmonalklappe („Notching“)	Durchmesser der Vena cava inferior > 21 mm mit reduziertem inspiratorischem Kollaps (< 50% bei forcierter oder < 20% bei ruhiger Inspiration)
Abflachung des interventrikulären Septums (linksventrikulärer Exzentrizitätsindex > 1,1 in der Systole und/oder Diastole)	Frühe diastolische pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit > 2,2 m/s	Fläche des rechten Vorhofs (end-systolisch) > 18 cm ²
	PA-Diameter > 25 mm	

Abbildung 3: Zusätzliche echokardiographische Hinweise zur Beurteilung des Vorliegens einer Pulmonalen Hypertonie [17].

Eine Indikation zur Durchführung einer RHK ist gegeben, wenn bei symptomatischen Patienten die nicht- invasiven Befunde für eine zumindest mittlere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH sprechen. Diese liegt vor, wenn der abgeschätzte sPAP > 50 mmHg liegt oder bei symptomatischen Patienten der sPAP zwischen 36 und 50 mmHg oder Zeichen einer möglichen PH vorliegen [28]. Darüber hinaus kann die Echokardiographie dazu beitragen, die Ursache für die PH zu identifizieren, insbesondere wenn sie mit angeborenen Herzfehlern oder Linksherzkrankheiten zusammenhängt [18, 34]. Obgleich die Echokardiographie die nicht-invasive Goldstandard Untersuchung der PH darstellt, haben verschiedene Studien die Grenzen der Echokardiographie aufgezeigt.

Fisher et al. untersuchten bei 65 PH- Patienten die Genauigkeit der Doppler- Echokardiographie zur Schätzung des pulmonalarteriellen Drucks sowie des Herzzeitvolumens. Sie stellten fest, dass in 50% der Fälle der echokardiographisch bestimmte sPAP um mehr als 10mmHg von den invasiv- bestimmten Drücken abwich. Eine Ungenauigkeit der Echokardiographie wurde definiert als Abweichung des invasiv- bestimmten Drucks um mehr als 10mmHg, wobei eine Überschätzung und Unterschätzung des systolisch pulmonalarteriellen Drucks durch die Doppler- Echokardiographie mit einer ähnlichen Häufigkeit auftraten (16 vs. 15 Instanzen). Diese Fehlschätzungen führten in der Folge zu einer Fehlklassifizierung der Schwere der PH. Als Ursache für diese Abweichungen wurden zu hoch eingeschätzte rechtsatriale Drücke sowie nicht- adäquate Dopplersignale gesehen [22].

Ni et al. führten eine umfassende systematische Überprüfung und quantitative Metanalyse zur Genauigkeit der TTE bei der Diagnose der PH durch. Insgesamt wurden 27 Studien mit 4386 Probanden eingeschlossen. Aus den eingeschlossenen Studien wurden folgende Variablen berücksichtigt: Hauptautor, Veröffentlichungsjahr, Studienland, Studiendesign, Demografie der Studienpopulation, Stichprobengröße, Durchschnittsalter, Männerverhältnis, Zeitintervall zwischen TTE und RHC, Grenzwerte für TTE und RHC und Anzahl der richtig-positiven (TP), falsch-negativen (FN), richtig-negativen (TN) und falsch-positiven (FP) Beobachtungen. Subgruppenanalysen wurden basierend auf den folgenden Variablen durchgeführt: Zeitintervall zwischen TTE und RHC, Krankheitsklassifizierung der Studienpopulation, Erscheinungsjahr der Studie, Studiendesign (prospektiv oder retrospektiv) und Grenzwelle von TTE zur Diagnose von PH. Vierzehn der eingeschlossenen Studien (52%) wurden zwischen 2010 und 2019 veröffentlicht und Dreizehn (48%) wurden vor 2010 veröffentlicht. Zwölf der Studien (44%) wurden in Europa durchgeführt, neun (30%) in den USA, zwei (8%) in Ostasien, drei (12%) im Nahen Osten und eine (4%) in Australien. Alle eingeschlossenen Studien verwendeten die maximale Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (TRVmax), um SPAP abzuschätzen. Das Zeitintervall zwischen TTE und RHC lag zwischen 4 Stunden und 3 Monaten.

Die Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen die Zusammenfassung der ROC- Analyse sowie der Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Studien. Bezüglich der TTE bei der Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 85% (95% CI 81% bis 90%) und eine gepoolte Spezifität von 74 % (95% CI 64% bis 81%). Die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug 0,88 (95% KI 0,85 bis 0,90). Vier Studien fielen unter das 95%-CI [35].

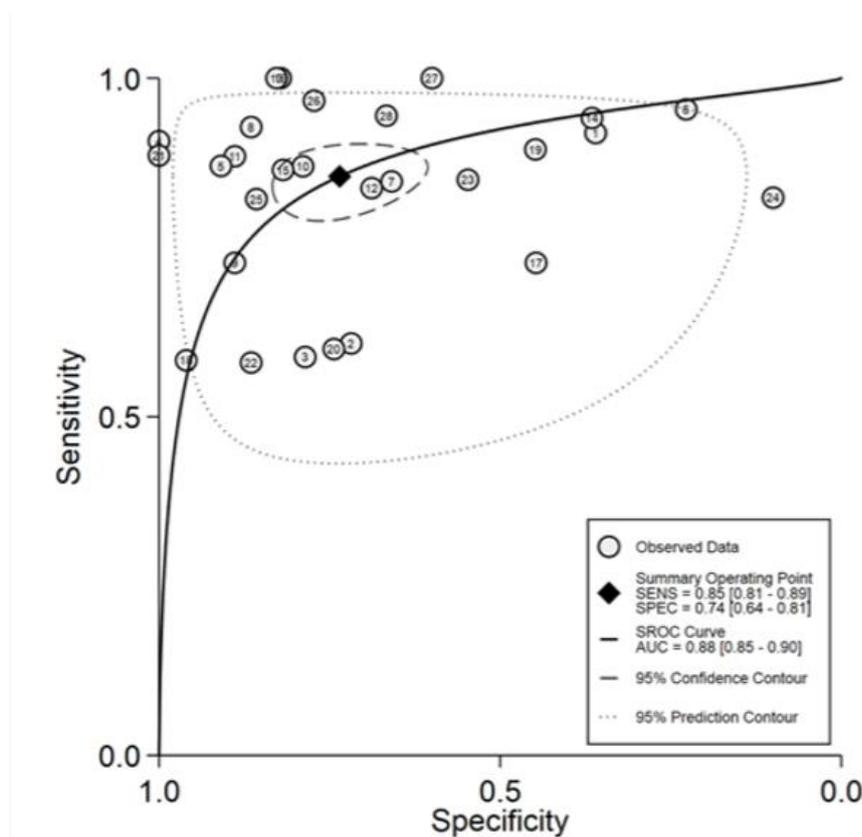


Abbildung 4: Die Abbildung zeigt die zusammenfassende Darstellung der ROC- Kurve mit 95%- Konfidenzintervall und 95%- Vorhersageintervall für die Echokardiographie bei der Diagnose der PH (n=28) [35].

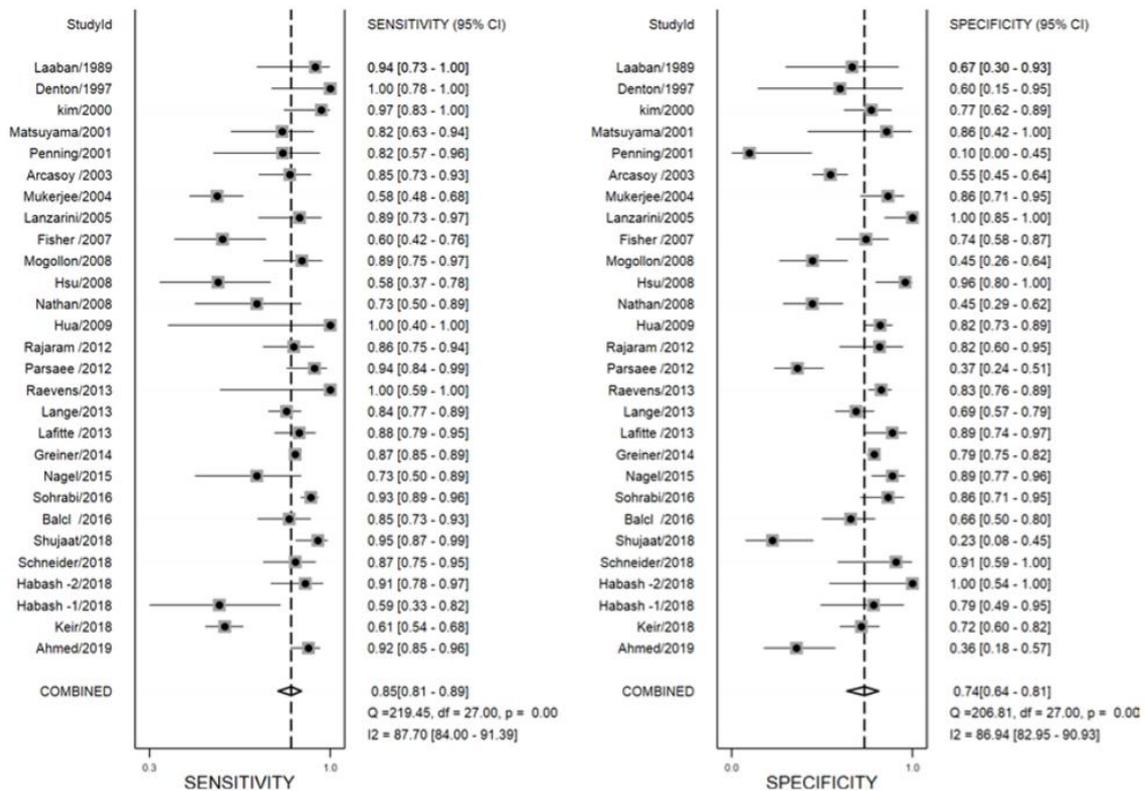


Abbildung 5: Die Abbildung zeigt den Forest Plot der Sensitivitäten und Spezifitäten jeder einzelnen Studie sowie die zusammenfassende Sensitivität und Spezifität sowie das Heterogenitätsmaß I2 (N=28) [35].

In den Ergebnissen der Untergruppenanalyse zeigte sich, dass nach 2010 veröffentlichte Studien nur eine geringfügig höhere diagnostische Genauigkeit aufwiesen als frühere Studien. Mit der Verbesserung der TTE-Technologie und -Instrumente in den letzten 10 Jahren wurde die diagnostische Effizienz der PH nicht wesentlich verbessert. Die Autoren folgern daraus, dass es daher notwendig sei auch andere TTE-Parameter zu berücksichtigen in der Diagnostik der PH. Ein weiterer Aspekt der nur geringeren Verbesserung trotz verbesserter Technik könnte die starke Abhängigkeit der echokardiographischen Fähigkeiten sowie der Erfahrungen des Bedieners sein.

Bezüglich der unterschiedlichen Zeitintervalle hatte die Gruppe mit dem kürzesten Zeitintervall zwischen TTE und RHC den besten diagnostischen Effekt, mit einer Sensitivität, Spezifität und AUC von 88% (95% CI 73% bis 95%), 90% (95% CI 53% bis 99%) 0,94 (95% CI 0,92 bis 0,96). Durch Änderungen des klinischen Zustands des Patienten sowie der Anwendung von Interventionsmaßnahmen käme es mit zunehmendem Zeitintervall zu abweichenden Ergebnissen zwischen RHC und TTE. Die Ergebnisse zeigten weiterhin, dass die Genauigkeit der TTE bei der Diagnose der PH mit der Verlängerung des Zeitintervalls abnahm.

Die Krankheitszusammensetzung der Studienpopulation wirkte sich auch auf die diagnostische Genauigkeit von TTE aus. Im Vergleich zu Patienten mit anderen Krankheiten hatte die TTE eine geringere Sensitivität (81%, 95% CI 70% bis 88%) und Spezifität (61%, 95% CI 53% bis 69%) AUC (0,73, 95% KI 0,69 bis 0,77) in der Untergruppe der Patienten mit bestimmten Lungenerkrankungen. Veränderungen im Zusammenhang mit chronischen Lungenerkrankungen, einschließlich eines deutlichen Anstiegs des intrathorakalen Gases, der Verdichtung des Lungengewebes, der Erweiterung des Brustkorbs und Veränderungen der Position des Herzens wirken sich nachteilig auf die Bildqualität und die Parametermessung von TTE aus [35].

Arcasoy et al. stellten zusätzlich fest, dass Daten zum Nutzen der Doppler- Echokardiographie bei PH- Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung begrenzt sind. Sie untersuchten in einer Kohortenstudie mit 374 Lungentransplantationspatienten die diagnostische Stärke der Echokardiographie im Hinblick auf die Bestimmung des sPAP und der Diagnosestellung der PH. Die Abschätzung des sPAP Drucks war bei 166 Patienten (44%) möglich. Die Übereinstimmung zwischen dem echokardiographisch geschätzten und invasiv bestimmtem pulmonalarteriellen Drucks war gut ($r = 0,69$, $p = - 0,001$). Bei 52% der Patienten wurde die Druckschätzung jedoch als ungenau (mehr als 10mmHg Unterschied) befunden und bei 48% der Patienten wurde durch die Doppler- Echokardiographie fälschlicherweise eine PH diagnostiziert. Die Sensitivität, Spezifität und der positive und negative Vorhersagewert betragen 85%, 55%, 52% bzw. 87% für die Diagnose einer PH durch den sPAP. Zusammenfassend kommt die Studie zu dem Schluss, dass eine statistisch signifikante Übereinstimmung zwischen den direkt gemessenen Werten und den abgeschätzten Druckwerten besteht, es jedoch bei Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung häufig zu ungenauen echokardiographischen Abschätzungen kommt und dadurch eine erhebliche Überdiagnose der PH droht [36].

Als weiteres Ergebnis zeigte sich in der Analyse verschiedener Cut-off-Schwellenwerte zur Diagnose von PH, dass die Untergruppe mit einem sPAP Cut-off Wert von 35mmHg eine höhere diagnostische Genauigkeit hatte als bei 40mmHg. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass ein hoher Grenzwert die Spezifität erhöhte, die Sensitivität von TTE jedoch verringerte. Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Untergruppe in dieser Studie fordern die Autoren den Cut-off Wert noch durch weitere prospektive Studien an multizentrischen und großen Stichproben zu ermitteln [35].

Zusammenfassend kommt die Metaanalyse zu dem Schluss, dass die TTE einen wichtigen klinischen Wert bei der Diagnostik der PH hat, jedoch die RHC als Goldstandartmethode nicht ersetzen kann. Insgesamt weist die TTE eine höhere Sensitivität auf und eine moderate Spezifität. Das Verkürzen des Zeitintervalls zwischen TTE und RHC und das Entwickeln eines geeigneten Cut-off Werts kann die Genauigkeit der TTE verbessern. TTE ist möglicherweise

nicht geeignet, um den Lungenarteriendruck bei Patienten mit Lungenerkrankungen zu bestimmen. Es kann erforderlich sein mehrere TTE-Parameter zu kombinieren und multizentrische Studien mit großen Stichproben durchzuführen, um die Genauigkeit von TTE bei der Diagnose von PH in zukünftigen Forschungen weiter zu verbessern [35].

1.6 Andere bildgebende Diagnostik bei der Erkennung der Pulmonalen Hypertonie

Die Bildgebung ist bei der diagnostischen Bewertung aller Arten von PH von entscheidender Bedeutung. Sie liefert nicht nur den ersten Hinweis darauf, dass der Druck in der Lungenarterie (PA) erhöht sein könnte, sondern ermöglicht auch die direkte Darstellung des rechten Ventrikels (RV) und dessen Anpassung (oder Maladaptation) an die sich verschlechternde Lungengefäßfunktion. Darüber hinaus sind bildgebende Tests zur Bestimmung der Ätiologie der PH unerlässlich. Die während die 2-dimensionale (2D) Doppler-Echokardiographie nach wie vor die am häufigsten verwendete bildgebende Methode für die kardiale und hämodynamische Beurteilung bei PH ist, ist ihre Fähigkeit zur umfassenden und genauen Beurteilung des RV und der pulmonalen Gefäße durch ihre 2D-planaren Fähigkeiten begrenzt. Darüber hinaus kann die Echokardiographie zwar bei der Feststellung helfen, ob eine Linksherzerkrankung oder eine kongenitale Herzerkrankung die Ursache für die PH ist, aber verschiedene andere Ursachen der PH (z. B. Lungenkrankheit, chronische thromboembolische Erkrankung) erfordern zusätzliche bildgebende Verfahren. Fortschrittliche Bildgebungsverfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) überwinden die oben genannten Einschränkungen und bieten gleichzeitig eine zusätzliche Ebene mechanistischer Erkenntnisse, die mit der Echokardiographie allein nicht möglich ist. Beispiele für neue MRT- und CT-Techniken sind die 4-dimensionale (4D) Flussmessung der PA auf dem MRT, die Gewebekarakterisierung der RV auf dem MRT und die Quantifizierung der Lungenperfusion auf dem Dual-Energie-CT [38].

Die kardiale Magnetresonanz (CMR) ist der Referenzstandard für die Beurteilung der Größe und systolischen Funktion der RV [39]. Aufgrund der nicht-symmetrischen, pyramidenförmigen Kammerkonfiguration ist die Quantifizierung der RV-Größe und der systolischen Funktion eine einzigartige Herausforderung, selbst wenn sie mit CMR ausgewertet wird [40]. Die Quantifizierung der Größe der RV-Kammer und der systolischen Funktion erfordert elektrokardiographische Schichtaufnahmen [41]. Die Verwendung fortschrittlicher bildgebender Beschleunigungstechniken wie komprimierte Abtastung, radiale Abtastungsbahnen und dreidimensionale (3D) Ansätze mit elektrokardiographischem Gating und selbstgesteuerte Atemnavigation sind vielversprechende Techniken zur Verbesserung der CMR-Bildqualität bei Patienten mit Dyspnoe oder unregelmäßigem Rhythmus, die beide häufig bei Patienten mit PH auftreten.

In einer Reihe von Studien wurde das Standard-Phasenkontrastverfahren (2D-Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie [PC-MRI]) angewandt, um Veränderungen des Blutflusses bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie zu untersuchen. Pelc et al. stellte zunächst fest, dass der Haupt-PA-Fluss bei PAH-Patienten in der Spitzensystole räumlich heterogener und einen größeren Anteil an rückläufiger Strömung zeigte [42]. Aufbauend auf dieser Beobachtung haben eine Reihe von Forschern die Fluss-Hämodynamik in der PA quantifiziert. Ley et al. führte eine detaillierte Studie an 25 PAH-Patienten und 25 Kontrollpersonen durch, um die PA-Spitzengeschwindigkeit, den durchschnittlichen Fluss, die Zeit bis zum Erreichen der Spitzengeschwindigkeit, den Geschwindigkeitsanstiegsgradienten und die pulmonale Dehnbarkeit zu vergleichen. Im Vergleich zu den Kontrollprobanden zeigten die PAH-Patienten eine signifikante Verringerung der Lungengeschwindigkeit ($p = 0,002$), des Blutflusses ($p = 0,002$) und der pulmonalen Dehnbarkeit ($p = 0,008$). Die Patienten zeigten auch eine kürzere Zeit bis zum Erreichen der Spitzengeschwindigkeit ($p = 0,001$) mit einem steileren Geschwindigkeitsanstieg ($p = 0,002$) [43].

Die funktionelle Charakterisierung der PA wird immer wichtiger, da die PH nicht nur eine Erkrankung der distalen Gefäße ist, sondern die proximale PA sich dehnt, umgestaltet und versteift. Die distalen und proximalen PA-Änderungen tragen nicht nur zu einer verringerten Compliance und einem erhöhten Widerstand bei, wodurch die RV-Nachlast erhöht wird, sondern verändern auch die Sekundärströme (wie Helix- und Wirbelbildung) einschließlich Änderungen der Form und Größe des Geschwindigkeitsprofils [44 bis 46]. Zu diesem Zweck kann die PC-MRI zur Beurteilung der kardiovaskulären Hämodynamik und zur Quantifizierung der Blutflussgeschwindigkeit in der Haupt-PA, dem RV und dem RV-Ausflusstrakt eingesetzt werden.

Eine kritische Komponente des RV-Versagens bei der PH ist eine Abnahme der Koronardurchblutung der RV und eine nachfolgende RV-Ischämie. Der koronare Blutfluss kann mittels CMR mit Gadolinium-Kontrast und einem koronaren Vasodilatator wie Adenosin sowie mit PC-MRI-Techniken beurteilt werden. In einer früheren Studie mit PC-MRI haben Van Wolferen et al. herausgefunden, dass der Peak der rechten Koronararterie und der mittlere systolische Fluss bei PAH-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant vermindert war. Diese Veränderungen korrelierten umgekehrt mit der RV-Masse und dem RV-Druck. Die Ergebnisse dieser Studie tragen dazu bei, die Auswirkungen von PH und einer versagenden RV auf den koronaren Blutfluss zu erklären. Die Möglichkeit, den Blutfluss der Pulmonalartrien sowie des rechten Ventrikels bei Patienten mit PH nicht invasiv zu berechnen, kann dazu dienen, die Einleitung und/oder Wirksamkeit von PH-Therapien zu steuern [47].

In jüngerer Zeit wurde in einer Reihe von Studien die 4D-Strömungs-MRI (zeitaufgelöste 3D-PC-MRI mit 3D-Geschwindigkeitskodierung) eingesetzt, die die Möglichkeit bietet, komplexe hämodynamische 3D-Veränderungen nichtinvasiv zu messen, wobei der RV und die PA [38,

44, 48] vollständig volumetrisch erfasst werden. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat bestätigt, dass die volumetrische Analyse auf der Grundlage der 4D-Strömungs-MRT eine verbesserte Beurteilung der Spitzengeschwindigkeiten von Aorta und Lunge ermöglicht, die sowohl bei der Doppler-Echokardiographie als auch bei der 2D-PC-MRT begrenzt sind durch die 2D-Analysenebenen und die einseitige Geschwindigkeitskodierung begrenzt sind [49]. Darüber hinaus haben eine Reihe von Studien eine geringe Variabilität zwischen den Beobachtern, eine hohe Zuverlässigkeit der Tests und eine gute Korrelation zwischen den Flussparametern, die mit 4D-Flow-MRI und 2D-Cine PC-MRI ermittelt wurden, gezeigt [50 bis 52].

Die kontrastlose Computertomographie (NCCT) und die Computertomographie-Angiographie (CTA) sind die beiden wichtigsten CT-Techniken, die eine bedeutende Rolle bei der klinischen Beurteilung und Behandlung von Patienten mit PH spielen. Die pulmonal-parenchymalen Befunde im CT bei Patienten mit PH sind variabel und hängen von der Ätiologie ab. Die NCCT ist für die Bewertung der meisten Lungenerkrankungen ausreichend, da sie strukturelle Veränderungen der Atemwege und des Parenchyms genau erkennen kann. Konkret ist die NCCT für Folgendes indiziert: 1) die Beurteilung des Lungenparenchyms bei diffusen Lungenerkrankungen wie chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und interstitiellen Lungenerkrankungen; 2) den Nachweis von pulmonal-arteriovenösen Missbildungen; und 3) die Diagnose einer pulmonal-venösen Verschlusskrankheit oder einer pulmonalkapillaren Hämangiomatose.

Der auffälligste Befund sowohl bei der NCCT als auch bei der CTA, der auf eine PH hindeutet, ist die Dilatation der zentralen PA sowie deren Verkalkung. Weitere Befunde der PH bei der CTA sind der Reflux von intravenösem Kontrastmittel in die Lebervenen, die RV-Dilatation, die RV-Hypertrophie, die Abflachung der Vena cava inf. und die Dilatation der Bronchialarterien [38].

Ein weit verbreiteter Irrglaube sei, dass die Kosten immer eine große Einschränkung für MRT und CT darstellen. Obwohl die Gesamtkosten höher sind als bei der Echokardiographie, hängen die Gesamtkosten von der Art der verwendeten MRI/CT und davon ab, ob ein Kontrast gegeben ist oder nicht. So sind die Kosten der NCCT nur geringfügig höher als die der Echokardiographie, während die Kosten der MRT ohne Kontrast ähnlich hoch sind wie die der transösophagealen Echokardiographie.

Häufig wird die Kosteneffektivität als ein großes Hindernis für den Einsatz von CMR in klinischen Studien angesehen. Addetia et al. zeigten, dass die im Vergleich zur Echokardiographie überlegene Reproduzierbarkeit der CMR bei der Messung von RV-Volumen und -Funktion niedrigere Gesamtgebühren produzierte, da weniger Probanden benötigt wurden, um Veränderungen in diesen Messungen zu erkennen [53].

1.7 Bewertung diagnostischer Tests

Systemische Überprüfungen bilden die Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Diese ermöglichen auf eine transparente Art und systemische Weise eine Überprüfung der diagnostischen Genauigkeit. Der zu interessierende Test sollte die Situation widerspiegeln, auf die sich die Überprüfungsfrage bezieht und anhand des Referenzstandards bewertet werden. Das Ziel dieser Überprüfung ist es abschätzen zu können, ob ein Test ausreichend sensitiv und spezifisch ist, um seine Rolle in der Praxis zu erfüllen [54]. Die Wiederholbarkeit bzw. Zuverlässigkeit und ihre Gültigkeit stellen Messgrößen eines Tests dar. Gütekriterien von Testverfahren sind die Validität, Reliabilität und Objektivität. Die Validität wird berechnet, indem sie mit einem Goldstandard- Test verglichen wird, der eindeutig die Diagnose geben soll [55]. Weitere Erkenntnisse über die Güte eines Tests geben die Sensitivität und Spezifität sowie andere Messgrößen wie Vorhersagewert, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, Odds- Ratios und ROC- Kurven. Sensitivität und Spezifität sind inhärente Eigenschaften eines Tests. Sensitivität ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit der interessierenden Erkrankung ein positives Testergebnis aufweist. Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person ohne Krankheit ein negatives Testergebnis aufweist. Diese beziehen sich auf die klinische Situation, in der ein Test verwendet wird [54]. Prädiktive Werte geben die Wahrscheinlichkeit einer Krankheit oder keiner Krankheit an, wenn das Testergebnis bekannt ist. Likelihood- Ratios geben die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei einem bestimmten Testergebnis an. Zur Bestimmung von Grenzwerten werden die Kennlinien des Empfängeroperators verwendet [55].

1.8 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die echokardiographische Beurteilung des rechten Herzens ist wenig standardisiert und bietet einige Fehlerquellen aufgrund seiner komplexen Anatomie [16, 56]. Diese Problematik wird dadurch unterstützt, dass es insgesamt nur wenig quantitative Daten bezüglich der RV- Größe und Funktion bei PH- Patienten und bei gesunden Kontrollgruppen gibt, die dazu beitragen würden die Bewertung des rechten Herzens zu vereinheitlichen [32]. Daher ist das Ziel meiner Arbeit die diagnostische Wertigkeit echokardiographischer Parameter zu ermitteln sowie Referenzwerte aus einer großen Anzahl von Patienten bezüglich der Größe, sowie der systolischen und diastolischen Funktion des rechten Herzens festzulegen. Diese Werte sollen im klinischen Alltag bei der Früherkennung von RV- Dysfunktionen sowie einer strukturierten Nachsorge helfen.

Ein Fokus meiner Arbeit stellt der Blick auf die verschiedenen Ätiologien der PH dar. Aufgrund nur begrenzter Literatur über die diagnostisch stärksten echokardiographischen Parameter pro

Ätiologie der PH, soll die Herausarbeitung eine gezieltere Krankheitsdiagnostik ermöglichen. Weiterhin zielt die Arbeit auf eine Überprüfung der Empfehlungen der ERC/ERS- Leitlinien bezüglich der echokardiographischen Einschätzung über das Vorliegen einer PH ab. Diese Empfehlungen beinhalten verschiedene echokardiographische Parameter zur Einschätzung der rechtsventrikulären und pulmonalarteriellen Dimensionen und Funktionen. Dieser Überprüfung soll klären, ob die empfohlenen Parameter eine hohe diagnostische Stärke aufweisen und möglicherweise weitere echokardiographische Parameter in der Empfehlung berücksichtigt werden sollten, um eine möglichst genaue Einschätzung des Vorliegens einer PH treffen zu können.

2 Methodik

Die retrospektive Studie umfasste 1023 Patienten des Gießener Registers für Pulmonale Hypertonie am Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Innere Medizin II. Von diesen waren 840 (82%) Patienten invasiv bestätigt an einer pulmonalen Hypertonie (RHK 25 mmHg) erkrankt. In einem Zeitraum von 1996- 2016 unterzogen sich alle Patienten mindestens einer TTE sowie RHK, die innerhalb von einem Zeitraum von maximal drei Monaten durchgeführt wurden. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät genehmigt (Aktenzeichen 186/16).

2.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde zur Beurteilung der Morphologie und Funktion des rechten Herzens durchgeführt. In Tabelle 3 sind die echokardiographischen Parameter aufgeführt, die mittels einer zweidimensionalen und doppler- basierten Echokardiographie erhoben wurden. Eine umfassende Bewertung der systolischen und diastolischen Funktion des RV und des systolischen Drucks (RVSP) lieferten der apikale 4- Kammer Blick, der modifizierte apikale 4- Kammer Blick, die linke parasternale lange (PLAX) und parasternale kurze Achse (PSAX), der parasternale RV inflow und die subkostale Ansicht. Die RV- Dimensionen wurden enddiastolisch im rechts- fokussierten apikalen 4- Kammer Blick bestimmt. Der RA- Druck wurde anhand des inspiratorischen Kollapses der Vena Cava inferior (VCI) abgeschätzt. Die Ansicht von subkostal erlaubt die Abbildung der VCI und die Darstellung der Atemvariabilität. Ein VCI- Durchmesser $< 2,1$ cm sowie ein inspiratorischer Kollaps $> 50\%$ bedeuten einen normalen RA- Druck von 3mmHg (Bereich 0-5 mmHg). Bei einem VCI- Durchmesser $> 2,1$ cm und einer Atemvariabilität $< 50\%$ bedeutet dies einen RA- Druck von 15 mmHg (Bereich 10- 20 mmHg). Bei Fällen, in denen der Durchmesser und der Kollaps nicht dieser Regel entspricht, wird ein RA- Druck von 8mmHg angenommen (5-10 mmHg) [32]. Die Abschätzung des RA- Drucks dient der Errechnung des sPAP. Dieser setzt sich zusammen aus dem transtrikuspidalen Gradient und dem RA- Druck. Berechnet wird der sPAP auf der Grundlage der Bernoulli- Gleichung ($\Delta P = 4 \times V_{\max}^2$), wobei V_{\max} die Messung der Regitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe darstellt [36]. Ein sPAP echokardiographisch ermittelt > 36 mmHg wird als abnorm angenommen [9]. Aussagen über die systolische RV- Funktion können u.a. durch folgende Parameter getroffen werden: RIMP (Right ventricular index of myocardial performance), TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) und S' (tricuspid annular systolic velocity). Der RIMP (Tei-Index) ergibt sich aus der Summe der isovolumetrischen Zeiten (isovol. Relaxationszeit (IVRT) und isovol. Kontraktionszeit (IVCT)), dividiert durch die Ejektionszeit (ET).

Dieser kann zum einen gemessen werden anhand des gepulsten Gewebe- Dopplers (PW), wobei die Werte von verschiedenen Herzzyklen gewonnen werden. Zum anderen kann dieser Parameter auch anhand der Tissue- Doppler- Imaging Methode (TDI) erhoben werden, die den Vorteil hat, dass nur eine Kurve vermessen werden muss [32, 57].

Um die TAPSE zu erhalten, wird ein M- Mode Cursor durch den lateralen Trikuspidalklappenannulus (TA) platziert. Dieser misst die Bewegung des TA von der Enddiastole zur Endsystole in Richtung Apex [58]. Der Parameter S´ wird erhoben, indem mittels TDI die maximale systolische Geschwindigkeit des lateralen Trikuspidalanulus bzw. des basalen Segments der RV- Lateralwand gemessen wird [59, 60].

2.2 Rechtsherzkatheter

Die RHK wurde mittels Schwammkatheter über einen Zugang der V. jugularis interna oder der V. femoralis mit Lokalanästhesie durchgeführt. Die hämodynamischen Messungen enthielten den mittleren Pulmonalarteriendruck (mPAP), den Herzindex (CI) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR), die sowohl mittels Thermodilutions- als auch der Fick-Methoden erhoben wurden (Tabelle 3).

<p><u>Rechtsherzkatheter Daten</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) ➤ Cardiac Index (CI) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)
<p>Echokardiographische Parameter</p>	<p><u>Kontinuierliche Parameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ RV Durchmesser basal ➤ RA längere Durchmesser ➤ RA kürzere Durchmesser ➤ Rechtes Atrium Fläche ➤ Tei- Index ➤ Vena cava inferior expiratorisch (VCI expiratorisch) ➤ Vena cava inferior inspiratorisch (VCI inspiratorisch) ➤ Systolisch pulmonalarterieller Druck (sPAP) 	<p><u>Diskontinuierliche Parameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ VCI Atemvariabilität ➤ VCI gestaut/ dilatiert ➤ Zeichen der Überwässerung ➤ Perikarderguss

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zentraler Venendruck (ZVD) ➤ Akzelerationszeit/Ejektionszeit (AT/ET) ➤ TAPSE ➤ Akzelerationszeit (AT) ➤ S'
--	--

Tabelle 3: Übersicht der erhobenen invasiven RHK- Parameter und nicht- invasiven echokardiographische Parameter.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS 23 Statistics benutzt. Anhand der graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden die Werte auf ihre Verteilung überprüft. Die normalverteilten Werte wurden mit dem Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (s) beschrieben. Die nicht- normal verteilten Ergebnisse wurden beschrieben als Median und dem Interquartilen Abstand {-}. Ein p - Wert unter 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Für die Fragestellung, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt, wurde mit dem ANOVA - Test und dem Post - Hoc Test (Median – Test) beschrieben. Mittels der Receiver Operating Methode (ROC) wurde die Area under the Curve (AUC) sowie deren 95% Konfidenzintervall (CI) bestimmt. Je höher die AUC, desto besser war die Diskriminierungsfähigkeit der einzelnen Parameter bezüglich der PH- Diagnostik. Neben der Ermittlung der diagnostischen Trennschärfe wurden Cut- Off Werte der kontinuierlichen Parameter pro Ätiologie ermittelt. Diese Werte und die Werte der diskontinuierlichen Parameter wurden durch eine univariate Regressionsanalyse auf Signifikanz getestet in Bezug auf das Vorhandensein einer PH. Die diskontinuierlichen Parameter unterscheiden sich in dem Sinne von den kontinuierlichen, dass sie nur zwischen vorgegebenen Werten unterscheiden können. Anschließend wurde von allen signifikanten Parametern die Zusammenhangs- Struktur anhand einer multivariaten Regressionsanalyse geprüft.

3 Ergebnis

3.1 Patientenkollektiv

Die Patienten wurden anhand ihrer Ätiologie in fünf Gruppen eingeteilt. Die Kohorte bestand zu 54,3% (n= 555) aus Frauen. Zum Zeitpunkt der Erhebung sind noch 57,7% (n=603) Patienten am Leben. Demzufolge waren 22,7% (n=232) der Patienten an einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) erkrankt, 17% (n=174) an einer PH aufgrund von Linksherzerkrankungen (LHD-PH), 22,7% (n=232) an einer PH aufgrund einer Lungenerkrankung (LD-PH) und 19,7% (n=202) an einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) erkrankt. Bei der Exclusion- Gruppe mit 183 Patienten (17,9%) wurde invasiv durch eine RHK eine pulmonale Hypertonie ausgeschlossen (Abbildung 6).

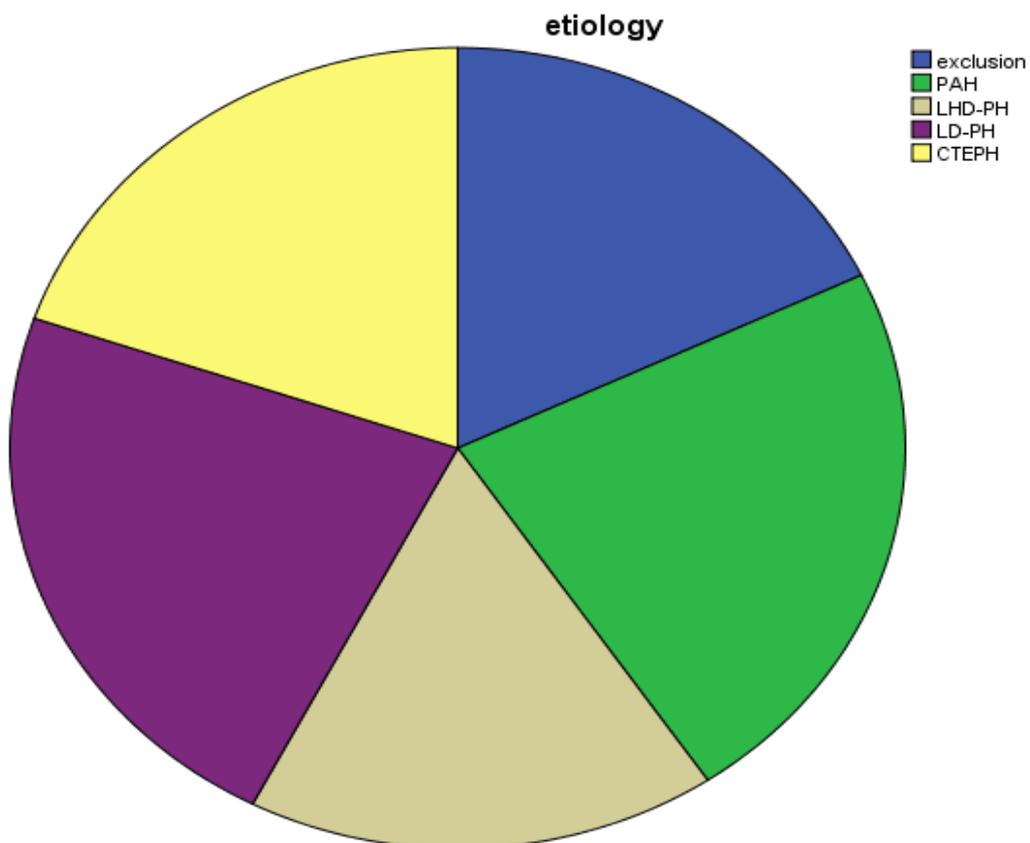


Abbildung 6: Verteilung der Patientenanzahl bezogen auf die einzelnen Ätiologien der Pulmonalen Hypertonie und der Referenzgruppe.

3.2 Rechtsherzkatheter

3.2.1 Mittlerer Pulmonalarterieller Druck

Die Messung des mittleren Pulmonalarteriendrucks wurde bei 100% (n=1023) der Patienten durchgeführt. In der Exclusion- Gruppe lag der Mittelwert von 183 Patienten bei 16,4 +/- 4,2 mmHg. Der höchste Mitteldruck wurde in der PAH Gruppe mit 232 Patienten gemessen. Dieser betrug 46,3 +/- 12 mmHg. Dahinter folgte mit einem Mittelwert von 42,5 +/- 11 mmHg die CTEPH Gruppe (n=202). Der mPAP-Mittelwert der LHD- PH Gruppe lag bei 174 Messungen bei 36,8 +/- 9,3 mmHg. Der niedrigste Mittelwert mit 35,2 +/- 8,5 mmHg wurde in der LD-PH Gruppe erhoben (n=232). Die zuvor vorgestellten Werte sind in Abbildung 7 grafisch zusammengefasst.

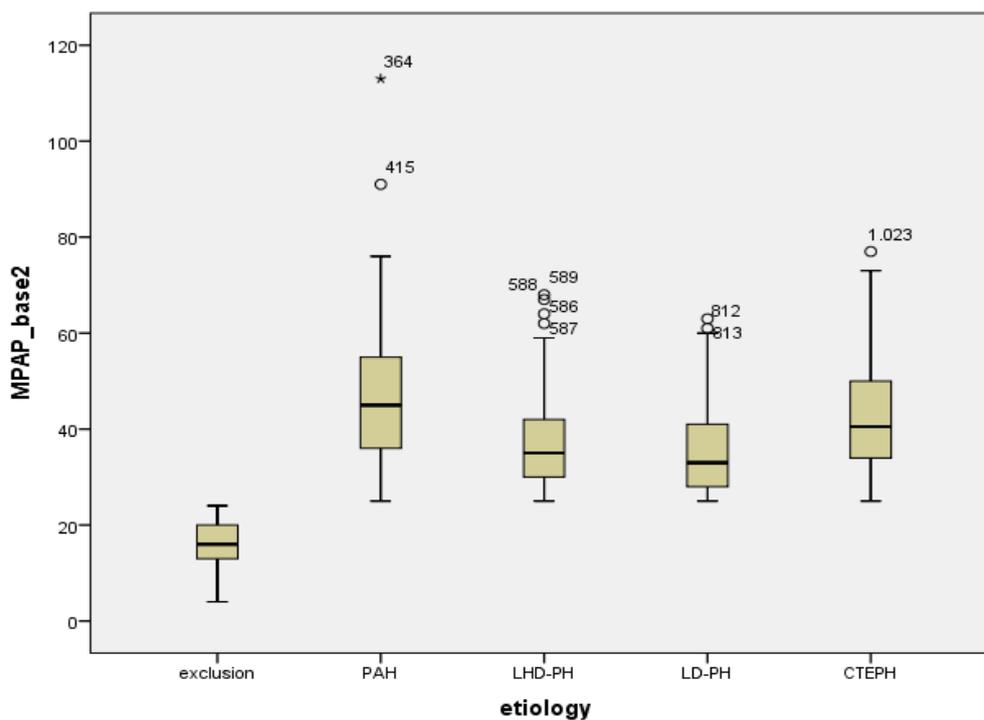


Abbildung 7: Die Abbildung zeigt die graphische Verteilung der gemessenen mPAP-Werte pro Ätiologie.

3.2.2 Cardiac- Index

Der nächste erhobene RHK- Parameter war der Cardiac- Index. Die Messung ergab folgende Verteilung: Bei den Exclusion- Patienten (n=181) lag der Mittelwert bei $2,75 \pm 0,66 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Der niedrigste Mittelwert wurde in der CTEPH- Gruppe (n=99) gemessen mit $2,24 \pm 0,60 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Gefolgt wurde diese Gruppe von den PAH- Erkrankten (n=230) mit einem Mittelwert von $2,39 \pm 0,77 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Die LHD- PH Gruppe wies bei 172 Patienten einen Mittelwert von $2,47 \pm 0,65 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ auf. Die LD-PH Gruppe hatte mit einem Mittelwert von $2,50 \pm 0,67 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ bei 228 Messungen den höchsten CI unter den vier PH- Ätiologien. Eine übersichtliche Darstellung ist in Abbildung 8 aufgezeigt.

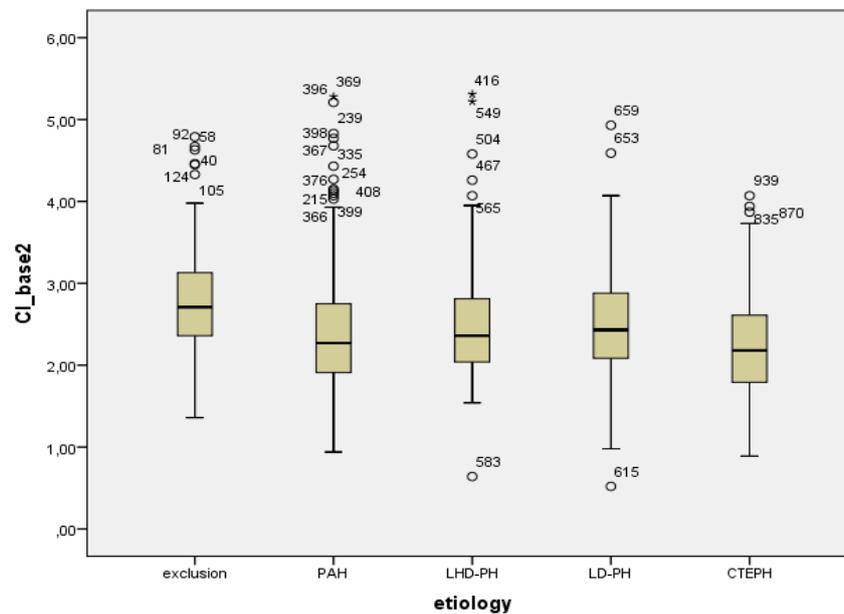


Abbildung 8: Die Abbildung zeigt die graphische Verteilung der gemessenen CI-Werte pro Ätiologie.

3.2.3 Pulmonalvaskulärer Widerstand

Die Verteilung des PVR lag linksgipflig vor. Dieser Parameter wurde ebenfalls bei 100% (n=1023) der Patienten erhoben. Der höchste Median lag in der Gruppe der PAH- Patienten vor mit einem Wert von 678 dynscm^{-5} . Die CTEPH- Gruppe wies den zweithöchsten Widerstand auf mit einem Median von 620 dynscm^{-5} . Gefolgt wurde diese Gruppe von der LD-PH mit einem Median von 416 dynscm^{-5} . Der niedrigste PVR- Median lag bei den LHD- Patienten mit einem Wert von 260 dynscm^{-5} vor. In der Exclusion- Gruppe wurde von 136 dynscm^{-5} gemessen. Die graphische Darstellung der Verteilung zeigt die Abbildung 9.

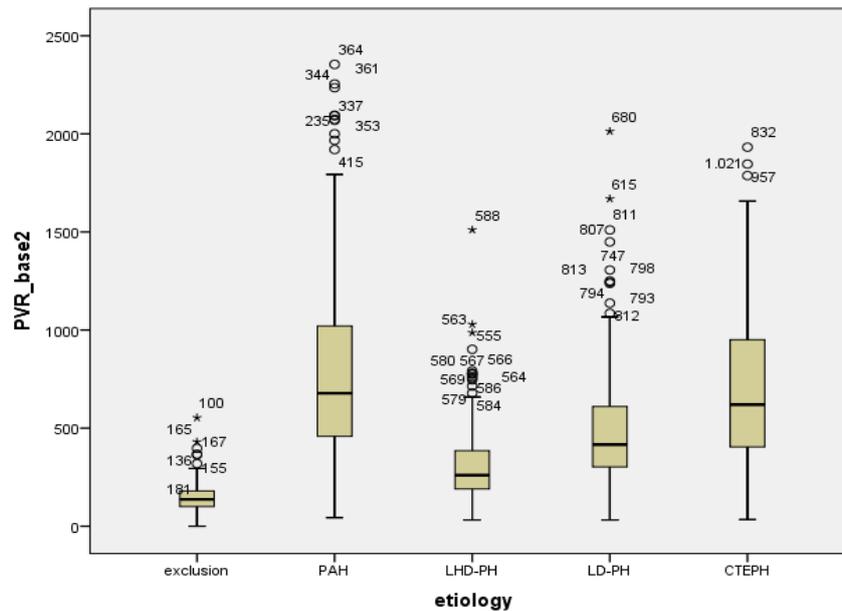


Abbildung 9: Die Abbildung zeigt die graphische Verteilung der gemessenen PVR-Werte pro Ätiologie.

3.3 Echokardiographische Parameter

3.3.1 Rechter Ventrikel Durchmesser basal

In der Exclusion- Gruppe (n=80) lag der Mittelwert dieses Parameters bei 36 +/- 7,8 mm. Der größte gemessene Durchmesser wurde in der LD-PH Gruppe (n=38) gemessen und betrug 46,6 +/- 12,5 mm. In der CTEPH Gruppe (n=72) wies dieser Parameter einen Mittelwert von 46,4 +/- 9,8 mm auf. Der Mittelwert in der PAH- Gruppe (n=66) lag bei 44,9 +/- 7,5 mm. In der LHD-PH Gruppe (n=33) betrug der Mittelwert 44,1 +/- 7,4 mm.

Somit wies diese Gruppe im Mittel den geringsten Durchmesser des rechten Ventrikels auf. Die Verteilung aller Mittelwerte pro Ätiologie ist in Tabelle 4 zusammengefasst und wird in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

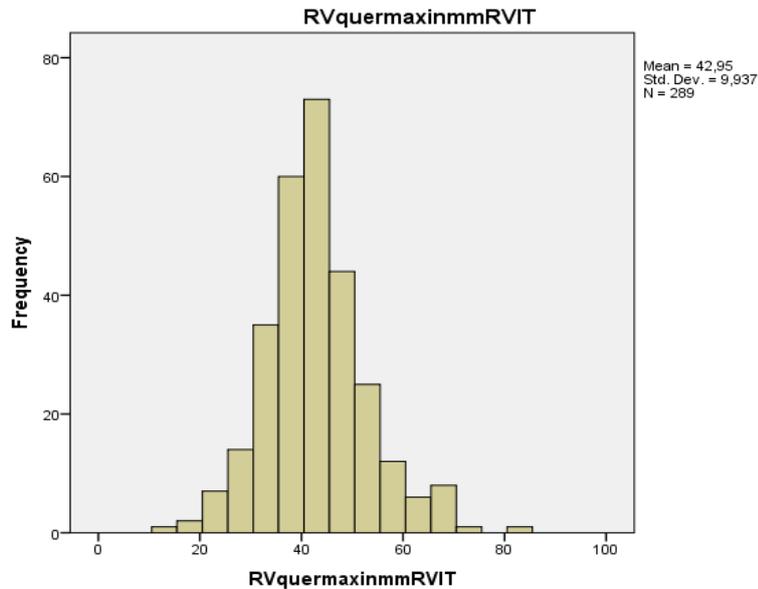


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RV Durchmesser basal“.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert [mm]	Standardabweichung [mm]
Exclusion	80	36	7,8
LD-PH	38	46,6	12,5
CTEPH	72	46,4	9,8
PAH	66	44,9	7,5
LHD-PH	33	44,1	7,4

Tabelle 4: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RV Durchmesser basal“.

3.3.2 Rechtes Atrium längere Durchmesser

Als nächstes wurde der längere Durchmesser des rechten Atriums (RA längere Durchmesser) vermessen. In der Exclusion- Gruppe (n=64) lag der Mittelwert für den Parameter „RA längere Durchmesser“ bei 48,2 +/- 11,6 mm. Den größten gemessenen RA Durchmesser im Mittel wies die LHD-PH Gruppe auf. Erhoben wurde dieser Parameter bei 66 Patienten und betrug 58 +/- 10,4 mm. Die CTEPH- Gruppe (n=67) folgte mit einem Mittelwert von 57,2 +/- 11,4 mm. In der PAH- Gruppe (n=81) betrug der Mittelwert 55,2 +/- 9,2 mm. Bei den LD-PH Gruppe wurde im Mittel der geringste Durchmesser gemessen. Dieser betrug bei 67 Patienten 54,9 +/- 10,9 mm. Die Tabelle 5 und Abbildung 11 zeigen die Verteilung aller Mittelwerte pro Ätiologie.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert [mm]	Standardabweichung [mm]
Exclusion	64	48,2	11,6
LHD-PH	66	58	10,4
CTEPH	67	57,2	11,4
PAH	81	55,2	9,2
LD-PH	67	54,9	10,9

Tabelle 5: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA längere Durchmesser“

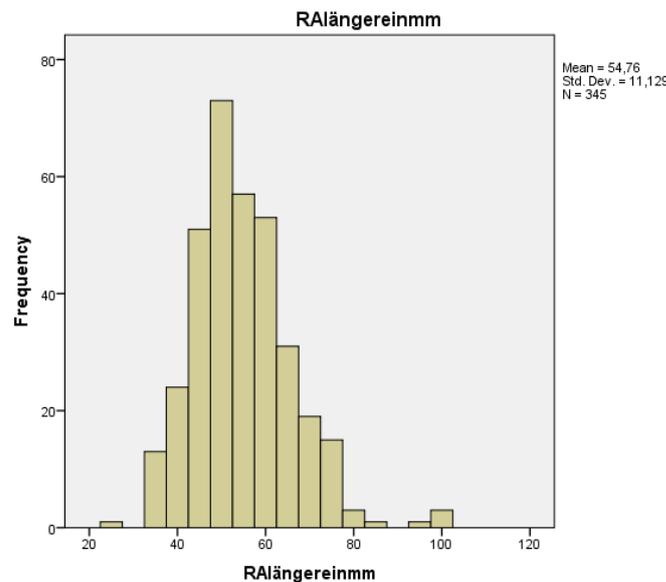


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA längere Durchmesser“.

3.3.3 Rechtes Atrium kürzere Durchmesser

Der nächste Parameter beschreibt den kürzeren Durchmesser des rechten Atriums (RA kürzere Durchmesser). Dieser lag im Mittel bei 62 Patienten der Exclusion- Gruppe bei 39,1 +/- 10,2 mm. Die CTEPH- Gruppe (n=63) wies einen Mittelwert von 48,9 +/- 11,53 mm auf. Die LHD-PH Gruppe (n= 63) folgte mit einem Mittelwert 48,6 +/- 9,8 mm. Der Mittelwert der PAH- Gruppe (n=78) betrug 48,3 +/- 8,9 mm Bei den LD-PH Patienten (n=64) lag der Mittelwert bei 48,3 +/- 9,9 mm. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 6 und Abbildung 12 dargestellt.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert [mm]	Standardabweichung [mm]
Exclusion	62	39,1	10,2
CTEPH	63	48,9	11,5
LHD-PH	66	48,5	9,8
PAH	78	48,3	8,9
LD-PH	64	48,3	9,9

Tabelle 6: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA kürzere Durchmesser“.

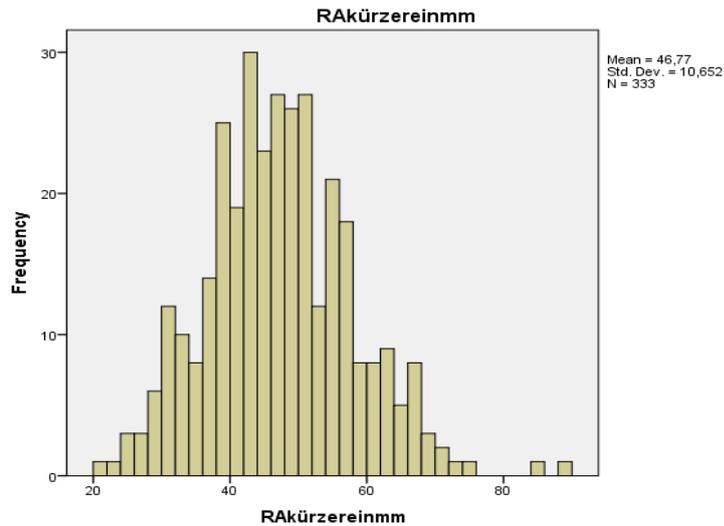


Abbildung 12: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA kürzere Durchmesser“.

3.3.4 Rechtes Atrium Fläche

Der nächste erhobene Parameter misst die Fläche des rechten Atriums (RA Fläche). In der Exclusion- Gruppe lag diese im Mittel bei 74 Patientin bei $17,2 \pm 6,3 \text{ cm}^2$. Die CTEPH- Gruppe ($n=76$) wies im Mittel die größte Fläche des RA auf mit einem Mittelwert von $25,3 \pm 9,3 \text{ cm}^2$. In der LHD-PH Gruppe wurde bei 47 Patienten ein Mittelwert von $24,1 \pm 6,8 \text{ cm}^2$ erhoben. Bei 71 Patienten der PAH- Gruppe ergab der Mittelwert $23,3 \pm 6,9 \text{ cm}^2$. In der LD-PH Gruppe ($n=44$) lag der niedrigste Mittelwert mit $23,3 \pm 10,1 \text{ cm}^2$ vor. Die Verteilung aller Mittelwerte und Standardabweichungen wird in der Tabelle 7 und der Abbildung 13 dargestellt.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert (cm^2)	Standardabweichung (cm^2)
Exclusion	74	17,2	6,3
CTEPH	76	25,3	9,3
LHD-PH	47	24,1	6,8
PAH	71	23,3	6,9
LD-PH	44	23,2	10,14

Tabelle 7: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA Fläche“.

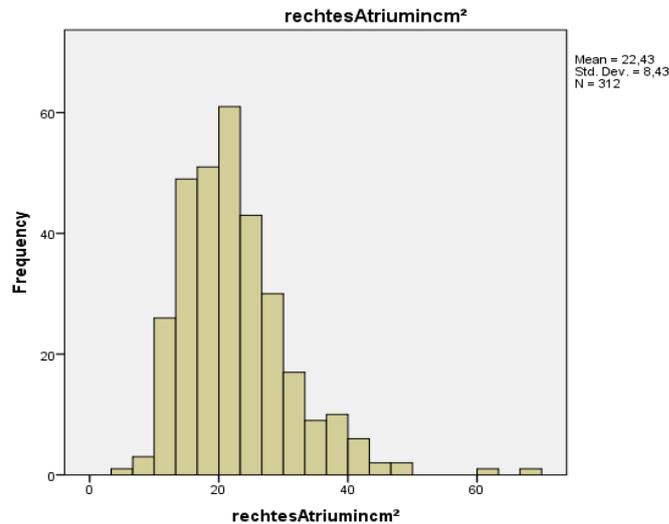


Abbildung 13: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA Fläche“.

3.3.5 TAPSE

Bei der Exclusion- Gruppe lag der Mittelwert von 160 Patienten bei 21,8 +/- 4,9 mm. Die LD-PH Gruppe (n=190) wies im Mittel eine TAPSE von 18,2 +/- 5,2 mm auf. In der PAH- Gruppe wurde bei 189 Patienten ein Mittelwert von 17,4 +/- 5 mm gemessen. Es folgte die CTEPH- Gruppe (n=176) mit einem Mittelwert von 17,3 +/- 4,9 mm. Der niedrigste TAPSE- Mittelwert lag in der LHD-PH Gruppe (n=152) vor mit 16,8 mm +/- 5,2 mm. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 8 und Abbildung 14 dargestellt.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert [mm]	Standardabweichung [mm]
Exclusion	160	21,8	4,9
LD-PH	190	18,2	5,2
PAH	189	17,4	5,3
CTEPH	176	17,3	4,9
LHD-PH	152	16,8	5,2

Tabelle 8: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters TAPSE.

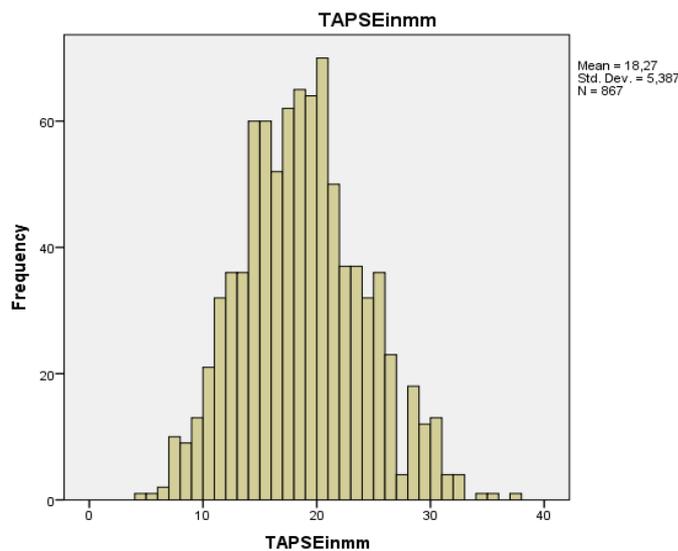


Abbildung 14: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters TAPSE.

3.3.6 S´

Die Exclusion- Gruppe wies bei 61 Patienten einen Mittelwert von 14,5 +/- 3,5 cm/sec auf. Die höchste systolische Geschwindigkeit zeigte sich im Mittel in der LD-PH Gruppe (n=29) mit 14,2 +/- 5,4 cm/sec. In der PAH- Gruppe wurde bei 50 Patienten eine mittlere Geschwindigkeit von 11,4 +/- 3,1 cm/sec gemessen. Es folgt die LHD- PH Gruppe (n=27) mit einem Mittelwert von 11 +/- 3,3 cm/sec. Die niedrigste Geschwindigkeit lag im Mittel bei der CTEPH - Gruppe (n=55) vor mit +/- 3,4 cm/sec. Die Tabelle 9 und Abbildung 15 zeigen die Verteilung der Mittelwerte des Parameters S´.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert (cm/sec)	Standardabweichung (cm/sec)
Exclusion	61	14,5	3,5
LD-PH	29	14,2	5,4
PAH	50	11,4	3,1
LHD-PH	27	11	3,3
CTEPH	55	11	3,4

Tabelle 9: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters S´.

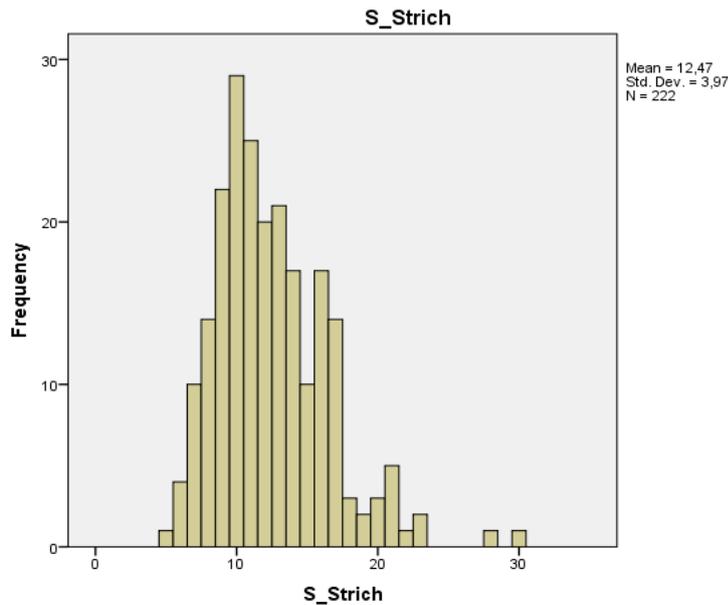


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters S´.

3.3.7 Tei- Index

Der Mittelwert der Exclusion- Gruppe betrug bei 135 Patienten 0,321 +/- 0,166. Der höchste Tei- Index lag im Mittel in der PAH- Gruppe (n=195) vor mit 0,653 +/- 0,298. Die CTEPH- Gruppe wies bei 171 Messungen einen Mittelwert von 0,612 +/- 0,226 auf. In der LD-PH Gruppe (n=182) lag der Mittelwert bei 0,546 +/- 0,268. Der niedrigste Mittelwert wurde in der Gruppe der LHD-PH Patienten (n=147) gemessen und betrug 0,459 +/- 0,256. Die Mittelwerte des Tei- Index sind in der Tabelle 10 und Abbildung 16 dargestellt.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
Exclusion	135	0,321	0,166
PAH	195	0,653	0,298
CTEPH	171	0,612	0,226
LD-PH	182	0,546	0,268
LHD-PH	147	0,459	0,256

Tabelle 10: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters Tei- Index.

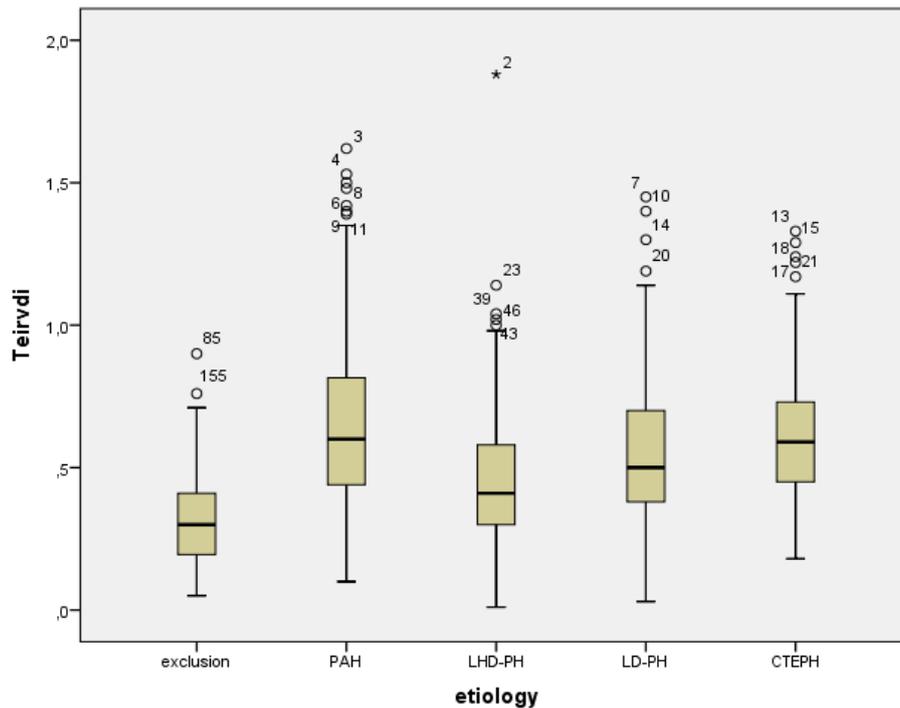


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters Tei- Index.

3.3.8 Akzelerationszeit

Der nächste erhobene Parameter ist die Akzelerationszeit (AT). Dieser Parameter beschreibt das systolische Flussignal des gepulsten Dopplers in der Pulmonalarterie vom Beginn des rechtsventrikulären Ausstoßes bis zur Spitzengeschwindigkeit entlang der Pulmonalklappe [61]. In der Exclusion- Gruppe (n=153) lag der Mittelwert für die AT bei 105, +/- 31,7 ms. In der LHD- PH Gruppe wurde bei 152 Patienten ein Mittelwert von 80,2 +/- 25 ms gemessen. Die LD- PH Patienten (n=191) folgten mit einem Mittelwert von 80 +/- 21,7 ms. In der PAH- Gruppe (n= 193) lag der Mittelwert bei 72,8 +/- 21,4 ms. Die niedrigste AT im Mittel zeigte die Gruppe der CTEPH- Patienten (n=178) auf mit einem Mittelwert von 68,7 +/- 19,9 ms. Tabellarisch und graphisch ist die Verteilung der Mittelwerte für die AT in Tabelle 11 und Abbildung 17 dargestellt.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert [ms]	Standardabweichung [ms]
Exclusion	153	105,2	31,7
LHD-PH	152	80,2	25
LD-PH	191	80	21,7
PAH	193	72,5	21,4
CTEPH	178	68,7	19,9

Tabelle 11: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT.

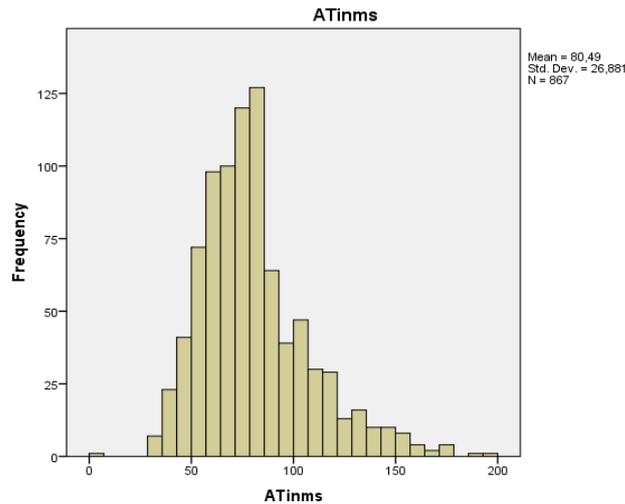


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT.

3.3.9 Systolisch pulmonalarterieller Druck

Die Verteilung des systolisch pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) sah folgendermaßen aus: In der Exclusion- Gruppe (n=163) lag der sPAP im Mittel bei 36,2 +/- 12,3 mmHg. Den höchsten Druck im Mittel wiesen die PAH- Patienten (n=226) auf mit einem Mittelwert von 72,5 +/- 21,2 mmHg. Bei den CTEPH- Patienten (n=196) wurde im Mittel ein sPAP von 71,5 +/- 19,1 mmHg gemessen. Der Mittelwert der LHD- PH Gruppe (n=167) lag bei 60,2 +/- 17,6 mmHg. Der niedrigste Druck im Mittel wurde bei den LD- PH Erkrankten (n=220) mit einem Wert von 58,6 +/- 18,9 mmHg festgestellt. Die Tabelle 12 und Abbildung 18 stellen die Verteilung der Mittelwerte und deren Standardabweichung tabellarisch und graphisch dar.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung [mmHg]
Exclusion	163	36,2	12,3
PAH	226	72,5	21,2
CTEPH	196	71,5	19,1
LHD-PH	167	60,2	17,6
LD-PH	220	58,6	18,9

Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters sPAP.

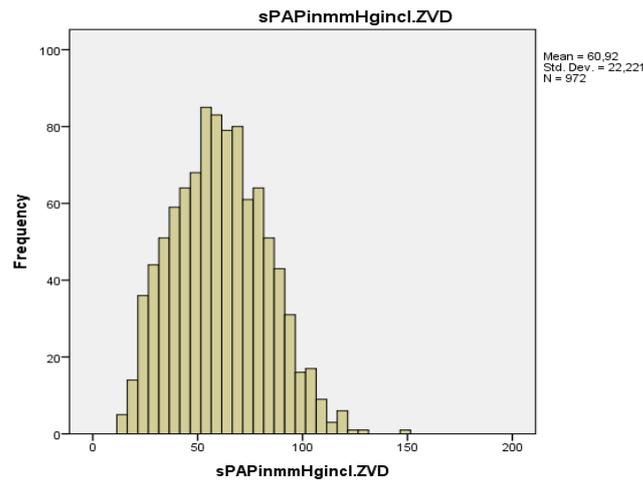


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters sPAP.

3.3.10 Zentraler Venendruck

Ein weiterer erhobener Parameter war der zentrale Venendruck (ZVD). Seine Verteilung lag linkssteil vor. In der Exclusion- Gruppe (n=158) lag der Median bei 5 mmHg. Der höchste ZVD wurde in der LHD-PH Gruppe (n=169) erhoben und betrug 7,5 mmHg. In der PAH- Gruppe (n=221) lag der Median bei 5 mmHg. In der LD-PH Gruppe (n=203) wurde ein Median von 5 mmHg gemessen. Die CTEPH- Gruppe (n=188) wiesen ebenfalls einen Median von 5 mmHg auf. Die Verteilung des Medians und des Interquartilabstands sind in Tabelle 13 und Abbildung 19 dargestellt.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Median [mmHg]	Interquartilenabstand [mmHg]
Exclusion	158	5	2
LHD-PH	169	7,5	5
PAH	221	5	5
LD-PH	203	5	2
CTEPH	188	5	5

Tabelle 13: Die Tabelle zeigt den Median und Interquartilenabstand des Parameters ZVD.

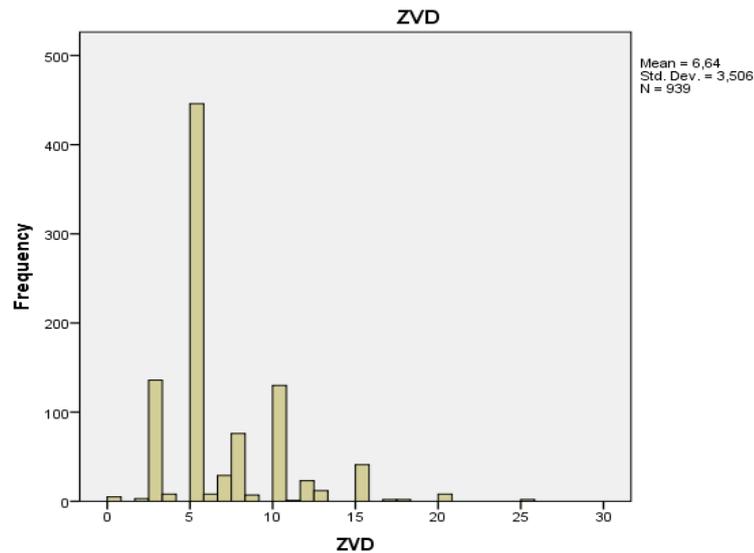


Abbildung 19: Graphische Darstellung des Medians und Interquartilenabstands des Parameters ZVD.

3.3.11 Akzelerationszeit/Ejektionszeit

Dieser echokardiographische Parameter setzt die Akzelerationszeit (AT) in Verhältnis zu der Ejektionszeit (ET) und stellt somit einen Beschleunigungsindex dar. Dieser Parameter dient zur Quantifizierung der pulmonalen Druckerhöhung [62]. In der Exclusion- Gruppe lag der Mittelwert von 153 Patienten bei $0,36 \pm 0,09$. Es folgte die LD-PH Gruppe ($n=190$) mit einem Mittelwert von $0,29 \pm 0,08$. Bei den LHD-PH Patienten ($n=153$) wurde im Mittel ein AT/ET von $0,27 \pm 0,08$ gemessen. Die PAH- Gruppe ($n=195$) wies einen Mittelwert von $0,27 \pm 0,08$ auf. Der niedrigste Mittelwert lag in der Gruppe der CTEPH- Patienten ($n=177$) vor mit $0,25 \pm 0,07$. Die Verteilung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT/ET sind in der Tabelle 14 und der Abbildung 20 veranschaulicht.

Ätiologie	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Exclusion	153	0,36	0,09
LD-PH	190	0,29	0,08
LHD-PH	153	0,27	0,08
PAH	195	0,27	0,08
CTEPH	177	0,25	0,07

Tabelle 14: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT/ET.

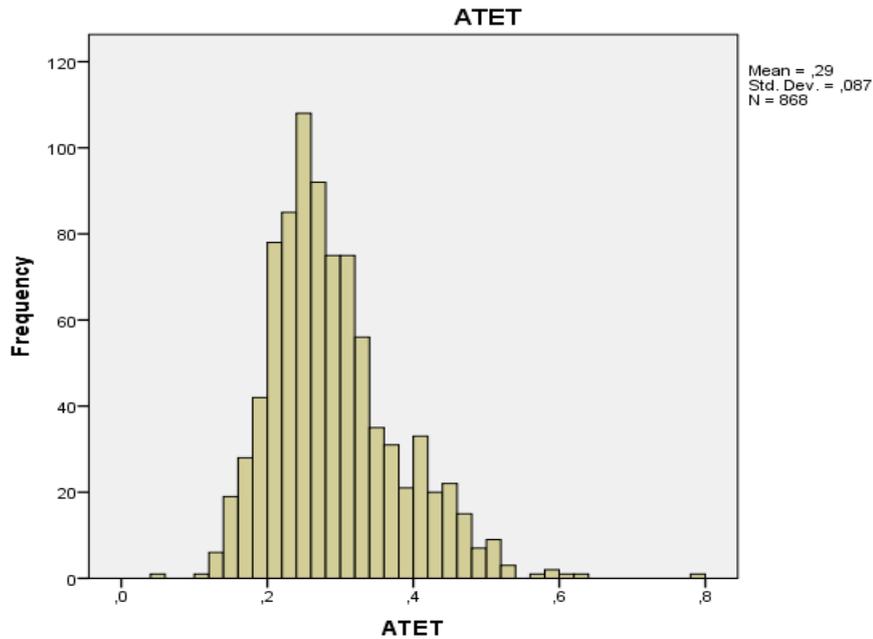


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT/ET.

3.3.12 Vena cava inferior expiratorisch

Der nächste Parameter beschreibt den Durchmesser der Vena cava inferior in Expiration (VCI expiratorisch). Die Verteilung der Mittelwerte und Standardabweichungen werden in Tabelle 15 und Abbildung 21 gezeigt. Der Mittelwert der Exclusion- Gruppe betrug bei 28 Patienten 16,8 +/- 5,5 mm. Der größten Durchmesser im Mittel mit 23,1 +/- 6,2 mm lag in der LHD-PH Gruppe (n=60) vor. In der LD-PH Gruppe betrug der Mittelwert bei 34 Patienten 22,6 +/- 4,7 mm. Es folgte die CTEPH- Gruppe (n=66) mit einem Mittelwert von 21,4 +/- 6,2 mm. Die PAH- Gruppe (n=63) hatten im Mittel einen Durchmesser der VCI in Expiration von 20,9 +/- 5,8 mm.

Ätiologie	Anzahl Patienten	Mittelwert [mm]	Standardabweichung [mm]
Exclusion	28	16,8	5,5
LHD-PH	60	23,1	6,2
LD-PH	34	22,5	4,7
CTEPH	66	21,4	6,2
PAH	63	20,9	5,8

Tabelle 15: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI expiratorisch“.

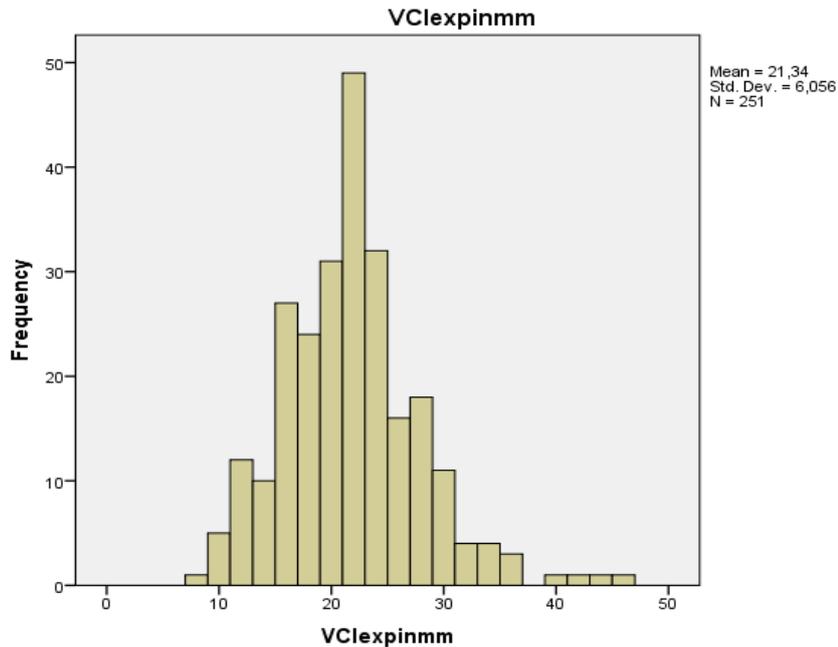


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI expiratorisch“.

3.3.13 Vena cava inferior inspiratorisch

Ein weiterer Parameter, der erhoben wurde, war der Durchmesser der Vena cava während der Inspiration (VCI inspiratorisch). Die Exclusion- Gruppe wies im Mittel bei 23 Patienten einen Durchmesser von 7,7 +/- 6,5 mm auf. Der größte Durchmesser im Mittel mit 17,9 +/- 7,4 mm bestand bei der LHD-PH Gruppe mit 25 Patienten. Es folgt die CTEPH- Gruppe (n=38) mit einem Mittelwert von 14,1 +/- 6,2 mm. Die 40 Patienten der PAH- Gruppe wiesen einen Durchmesser von 13,5 +/- 6,9 mm auf. Der Mittelwert der LD- PH Gruppe (n=18) lag bei 13,2 +/- 6,4 mm. Die Tabelle 16 und Abbildung 22 zeigen die Verteilung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI inspiratorisch“.

Ätiologie	Anzahl	Mittelwert (mm)	Standardabweichung (mm)
Exclusion	23	7,74	6,51
LHD-PH	25	17,92	7,38
CTEPH	38	14,03	6,24
PAH	40	13,53	6,92
LD-PH	18	13,17	6,36

Tabelle 16: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI inspiratorisch“.

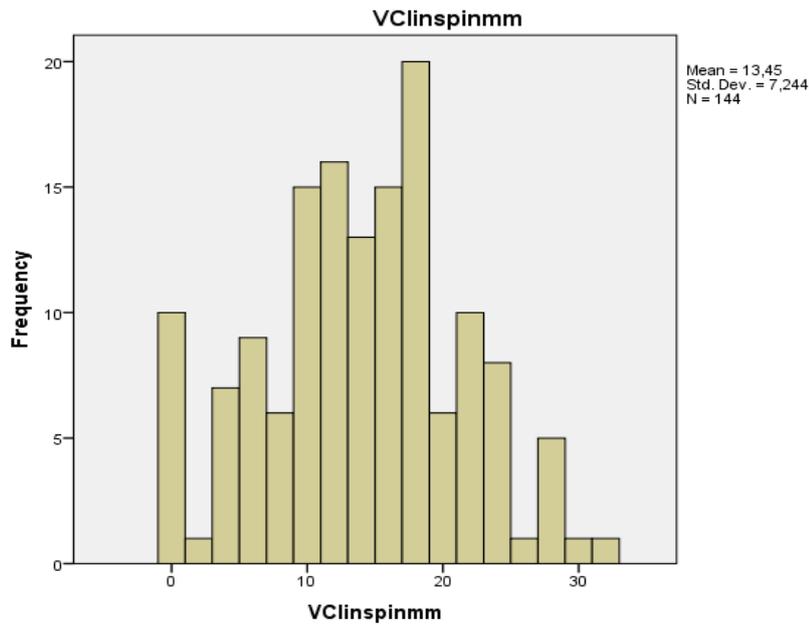


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCl inspiratorisch“

3.4 Diagnostische Akkuratheit echokardiographischer Parameter

3.4.1 Rechter Ventrikel Durchmesser basal (Cut- Off Wert >42,5 mm)

Mittels der ROC- Analyse wurde die AUC sowie deren 95% Konfidenzintervall (CI) bestimmt. Die höchste AUC mit 0,812 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,744-0,881) wurde bei den CTEPH Patienten festgestellt. Mit einer AUC von 0,805 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,735- 0,875) folgte die PAH- Gruppe. Die LD-PH Gruppe wies eine AUC von 0,797 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,701 - 0,893) und die LHD-PH Gruppe eine AUC von 0,781 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,690 - 0,873) auf. Die Verteilung der AUC sowie deren 95% Konfidenzintervall pro Diagnose ist in absteigender Reihenfolge in der folgenden Tabelle 17 zusammengefasst:

Ätiologie	AUC	Std. Error	95% CI: Lower Bound	95% CI: Higher Bound	P-Wert
CTEPH	0,812	0,034	0,744	0,881	< 0,001
PAH	0,805	0,036	0,735	0,875	< 0,001
LD-PH	0,797	0,049	0,701	0,893	< 0,001
LHD-PH	0,781	0,047	0,690	0,873	< 0,001

Tabelle 17: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RV Durchmesser basal“ für die einzelnen Ätiologien

Bei dem festgelegten Cut- Off Wert von $> 42,50\text{mm}$ lag die höchste Sensitivität (71%) bei den LD-PH Erkrankten vor. Mit einer Sensitivität von 63% und 62% folgten die CTEPH und PAH- Gruppen. Die niedrigste Sensitivität mit 55% wies die LHD- PH Gruppe auf. Die Spezifität betrug bei allen Ätiologien 86%. Die Wertigkeit dieses Cut- Off Wertes ist in der folgenden Tabelle 18 aufgelistet.

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	62	86
LHD-PH	55	86
LD-PH	71	86
CTEPH	63	86

Tabelle 18: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RV Durchmesser basal“ für die einzelnen Ätiologien

3.4.2 Rechtes Atrium längerer Durchmesser (Cut- Off Wert $>52,50\text{ mm}$)

Die ROC- Analyse ergab folgende Verteilung der AUC für die jeweiligen Ätiologien: die höchste Trennschärfe für den Parameter „RA längere Durchmesser“ bestand in der Gruppe der LHD-PH Patienten mit einer AUC von 0,770 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,689- 0,851). Die CTEPH- Gruppe wies eine AUC von 0,736 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,651- 0,821) auf. In der PAH Gruppe betrug die AUC 0,718 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,633- 0,803). Die niedrigste Trennschärfe dieses Parameters lag bei den LD-PH Patienten vor mit einer AUC von 0,690 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,600 - 0,780). Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 19 dargestellt.

Ätiologie	AUC	Std. Error	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	P-Wert
LHD-PH	0,770	0,041	0,689	0,851	$< 0,001$
CTEPH	0,736	0,043	0,651	0,821	$< 0,001$
PAH	0,718	0,043	0,633	0,803	$< 0,001$
LD-PH	0,690	0,046	0,600	0,780	$< 0,001$

Tabelle 19: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RA längere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien

Der Cut-off- Wert $>52,50\text{ mm}$ ergab die höchste Sensitivität (64%) bei den CTEPH- und LHD-PH Patienten. Bei den PAH Patienten betrug die Sensitivität 56%. Die niedrigste Sensitivität (52%) wiesen die LD-PH Patienten auf. Die Spezifität dieses Parameters lag bei allen Ätiologien bei 72% (Vgl.: Tabelle 20)

Ätiologie	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
PAH	56	72
LHD-PH	64	72
LD-PH	52	72
CTEPH	64	72

Tabelle 20: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RA längere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien

3.4.3 Rechtes Atrium kürzere Durchmesser (Cut- Off Wert >43,50mm)

Die ROC- Analyse ergab die höchste Trennschärfe für den Parameter „RA kürzere Durchmesser“ bei den PAH- Patienten mit einer AUC von 0,772 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,691 - 0,852). Die LHD-PH Patienten wiesen eine AUC von 0,767 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,684 - 0,850) auf. Bei den LD-PH und CTEPH- Patienten betrug die AUC jeweils 0,759 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,675- 0,844; 95% CI: 0,673 - 0,844). Die Tabelle 21 zeigt die AUC des Parameters RA kürzere Durchmesser für die einzelnen Ätiologien.

Ätiologie	AUC	Std. Fehler	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
PAH	0,772	0,041	0,691	0,852	< 0,001
LHD-PH	0,767	0,042	0,684	0,850	< 0,001
LD-PH	0,759	0,043	0,675	0,844	< 0,001
CTEPH	0,759	0,044	0,673	0,844	< 0,001

Tabelle 21: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RA kürzere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien

Der Cut- off Wert von > 43,50 mm ergab die höchste Sensitivität in der PAH- Gruppe mit 73%. Die CTEPH Gruppe wies eine Sensitivität von 68% auf. Bei den LD- PH Patienten lag die Sensitivität dieses Parameters bei 67%. Die niedrigste Sensitivität (65%) bestand in der LHD-PH Gruppe. Die Spezifität des Parameters RA kürzere Durchmesser betrug bei allen Ätiologien 76% (Vgl. Tabelle 22).

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	73	76
LHD-PH	65	76
LD-PH	67	76
CTEPH	68	76

Tabelle 22: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RA kürzere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien

3.4.4 Rechtes Atrium Fläche (Cut- Off Wert > 43,50mm)

Die Trennschärfe des Parameters „RA Fläche“ war am höchsten in der Gruppe der LHD-PH Erkrankten mit einer AUC von 0,794 ($p < 0,001$; 95%CI: 0,710 - 0,878). Die CTEPH Patienten folgten mit einer AUC von 0,784 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,710 - 0,858). In der Gruppe der PAH-Patienten lag die AUC bei 0,768 (95% CI: 0,691 - 0,845). Die LD-PH Patienten wiesen die niedrigste AUC mit 0,705 ($p < 0,001$; 95% CI, 0,606 - 0,805) auf. Tabellarisch wird dieses Ergebnis in Tabelle 23 dargestellt.

Ätiologie	AUC	Std. Fehler	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
LHD-PH	0,794	0,043	0,710	0,878	< 0,001
CTEPH	0,784	0,038	0,710	0,858	< 0,001
PAH	0,768	0,039	0,691	0,845	< 0,001
LD-PH	0,705	0,051	0,606	0,805	< 0,001

Tabelle 23: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RA Fläche“ für die einzelnen Ätiologien

Der Cut- off Wert > 43,50mm für die Fläche des rechten Atriums ergab bei allen Ätiologien eine Spezifität von 89%, wobei die Sensitivität bei diesem Cut- off- Wert relativ niedrig ausfiel. Die höchste Sensitivität lag in der Gruppe der CTEPH Patienten vor mit 57%. Es folgten die LHD- PH Patienten (55%) und die LD- PH Patienten (52%). Bei den PAH- Erkrankten betrug die Sensitivität 48% (Vgl.Tabelle 24).

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	48	89
LHD-PH	55	89
LD-PH	52	89
CTEPH	57	89

Tabelle 24: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RA Fläche“ für die einzelnen Ätiologien.

3.4.5 TAPSE (Cut- Off Wert >17,50 mm)

In der folgenden Tabelle 25 ist die Trennschärfe der TAPSE pro Ätiologie dargestellt. Die höchste AUC mit 0,767 ($p < 0,001$; 95% CI, 0,714- 0,819) bestand in der Gruppe der LHD-PH Erkrankten. Mit einer AUC von 0,743 ($p = 0,001$; 95% CI: 0,691- 0,795) folgte die CTEPH Gruppe. Eine AUC von 0,738 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,685- 0,789) lag in der PAH Gruppe vor. Die niedrigste AUC von 0,698 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,644- 0,753) wiesen die LD-PH Patienten ($p < 0,001$; 95% CI: 0,644- 0,753) auf.

Ätiologie	AUC	Std. Fehler	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
LHD-PH	0,767	0,027	0,714	0,819	< 0,001
CTEPH	0,743	0,027	0,691	0,795	< 0,001
PAH	0,737	0,027	0,685	0,789	< 0,001
LD-PH	0,698	0,028	0,644	0,753	< 0,001

Tabelle 25: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters TAPSE für die einzelnen Ätiologien

Bei einem Cut- off- Wert der TAPSE von 17,50 mm lag die Sensitivität dieses Parameters bei allen Ätiologien bei 84%. Die Verteilung der Spezifität sieht folgendermaßen aus: die höchste Spezifität (58%) lag in der Gruppe der LHD-PH Patienten vor. Bei den PAH- Patienten betrug diese 53% und bei den CTEPH- Patienten 51%. Die niedrigste Spezifität (48%) bestand bei den LD-PH Patienten. Die Tabelle 26 zeigt die Sensitivität und Spezifität für den Parameter TAPSE auf.

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	84	53
LHD-PH	84	58
LD-PH	84	48
CTEPH	84	51

Tabelle 26: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters TAPSE für die einzelnen Ätiologien.

3.4.6 S´ (Cut- Off Wert >11,50 cm/sec)

Die ROC- Analyse ergab folgende Verteilung der AUC der einzelnen Ätiologien für S´: die höchste AUC lag bei den LHD-PH Patienten vor mit 0,790 ($p < 0,001$; 95%CI: 0,688- 0,892). Die CTEPH- Patienten wiesen eine AUC von 0,780 ($p < 0,001$; 95%CI: 0,695- 0,865) auf. In der Gruppe der PAH- Patienten betrug die AUC 0,745 ($p < 0,001$; 95%CI: 0,654- 0,835). Die niedrigste AUC lag bei den LD-PH Patienten vor mit 0,567 ($p = 0,306$; 95%CI: 0,431- 0,703) (Vgl. Tabelle 27).

Ätiologie	AUC	Std. Error	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
LHD-PH	0,790	0,052	0,688	0,892	< 0,001
CTEPH	0,780	0,043	0,695	0,865	< 0,001
PAH	0,745	0,046	0,654	0,835	< 0,001
LD-PH	0,567	0,069	0,431	0,703	0,306

Tabelle 27: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters S´ für die einzelnen Ätiologien

Bei einem Cut- Off Wert $> 11,50$ cm/sec betrug die Sensitivität des Parameters S' bei allen Ätiologien 79%. Die höchste Spezifität (66%) lag bei den PAH- Patienten vor. Bei den LHD-PH Patienten betrug die Spezifität 41%. Mit einer Prozentzahl von 38% fiel diese bei den LD-PH Patienten am geringsten aus. Die Tabelle 28 zeigt die Wertigkeit des Cut- Off Wertes für S' .

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	79	58
LHD-PH	79	59
LD-PH	79	38
CTEPH	79	66

Tabelle 28: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters S' für die einzelnen Ätiologien

3.4.7 Tei- Index (Cut- Off Wert $>0,435$)

Die Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse der ROC- Analyse des echokardiographischen Parameters Tei- Index. Die CTEPH- Patienten wiesen bei einer AUC von 0,860 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,819 - 0,902) die höchste Trennschärfe auf. Mit einer AUC von 0,845 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,803 - 0,887) folgte die Gruppe der PAH Patienten. Bei den LD-PH Patienten lag eine AUC von 0,767 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,715 - 0,819) vor. Die niedrigste AUC bestand bei den LHD-PH Patienten mit 0,677 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,615 - 0,740).

Ätiologie	AUC	Std. Error	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
CTEPH	0,860	0,021	0,819	0,902	$< 0,001$
PAH	0,845	0,021	0,803	0,887	$< 0,001$
LD-PH	0,767	0,027	0,715	0,819	$< 0,001$
LHD-PH	0,677	0,032	0,615	0,740	$< 0,001$

Tabelle 29: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters Tei- Index für die einzelnen Ätiologien

Die Tabelle 30 beschreibt die diagnostische Wertigkeit des Parameters Tei- Index anhand der Sensitivität und Spezifität bei einem Cut- Off- Wert $> 0,435$. Die höchste Sensitivität bestand in der Gruppe der CTEPH Patienten mit 78%. Es folgten die Gruppen der PAH- Patienten (76%) und der LD- PH Patienten (64%). Die geringste Sensitivität (46%) bestand bei der Diagnose der LHD-PH durch den Tei- Index. Die Spezifität betrug für alle Ätiologien 80%.

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	76	80
LHD-PH	46	80
LD-PH	64	80
CTEPH	78	80

Tabelle 30: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters Tei- Index für die einzelnen Ätiologien

3.4.8 Akzelerationszeit (Cut- Off Wert <97ms)

Die Tabelle 31 zeigt die AUC des Parameters AT pro Ätiologie in absteigender Reihenfolge. Die höchste AUC mit 0,831 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,787 - 0,875) bestand in der Gruppe der CTEPH Patienten. Mit einer AUC von 0,807 folgte die Gruppe der PAH Patienten ($p < 0,001$; 95% CI: 0,760 - 0,853). Eine AUC von 0,739 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,685 - 0,793) lag bei den LD- PH Patienten vor. Die LHD-PH Patienten wiesen die niedrigste AUC mit 0,738 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,687 - 0,797) auf.

Ätiologie	AUC	Std. Fehler	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
CTEPH	0,831	0,023	0,787	0,875	< 0,001
PAH	0,807	0,024	0,760	0,853	< 0,001
LD-PH	0,739	0,028	0,685	0,793	< 0,001
LHD-PH	0,738	0,029	0,662	0,797	< 0,001

Tabelle 31: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters AT für die einzelnen Ätiologien

Bei einem Cut- Off Wert < 97ms betrug die Sensitivität bei den LHD-PH-, LD-PH- und den CTEPH Patienten 57%. Mit einer Sensitivität von 46% war diese bei den PAH Patienten am geringsten. Die höchste Spezifität (95%) wurde bei den CTEPH Patienten ermittelt. In der Gruppe der PAH Patienten lag diese bei 91%. Mit einer Spezifität von 83% folgte die Gruppe der LD-PH Patienten. Die niedrigste Spezifität bestand in der Gruppe der LHD-PH Patienten mit 82% (Vgl. Tabelle 32).

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	57	88
LHD-PH	57	82
LD-PH	57	83
CTEPH	57	95

Tabelle 32: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters AT für die einzelnen Ätiologien

3.4.9 Systolisch pulmonalerterieller Druck (Cut- Off Wert >42,50 mmHg)

Mittels der ROC- Analyse war zu sehen, dass die höchste AUC mit 0,935 ($p \leq 0,001$; 95% CI: 0,910-0,960) bei den CTEPH Patienten vorlag. In der Gruppe der PAH Patienten betrug die AUC 0,930 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,905 - 0,956). Mit einer AUC von 0,874 folgte die Gruppe der LHD- PH Erkrankten ($p < 0,001$; 95% CI: 0,836 - 0,911). Die niedrigste Trennschärfe des Parameters sPAP wurde in der LD-PH Gruppe festgestellt (AUC 0,839, $p < 0,001$; 95% CI: 0,800 - 0,878). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 33 dargestellt.

Ätiologie	AUC	Std. Error	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
CTEPH	0,935	0,013	0,910	0,960	< 0,001
PAH	0,930	0,013	0,905	0,956	< 0,001
LHD-PH	0,874	0,019	0,836	0,911	< 0,001
LD-PH	0,839	0,020	0,800	0,878	< 0,001

Tabelle 33: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters sPAP für die einzelnen Ätiologien

Bei einem Cut- Off Wert von > 42,50 mmHg lag die höchste Sensitivität (94%) der sPAP- Messung in der Gruppe der PAH- Patienten vor. Gefolgt wurde diese von der Sensitivität der CTEPH- Patienten mit 93%. Die LHD-PH-Patienten wies eine Sensitivität von 87% auf. Die niedrigste Sensitivität mit 77% bestand in der Gruppe der LD-PH-Patienten. Die Spezifität betrug bei allen Ätiologien 74%. Die Analyse der Güte des Cut- off- Wertes ist der Tabelle 34 zu entnehmen.

Ätiologie	Sensitivität[%]	Spezifität [%]
PAH	94	74
LHD-PH	87	74
LD-PH	77	74
CTEPH	93	74

Tabelle 34: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters sPAP für die einzelnen Ätiologien

3.4.10 Zentraler Venendruck (Cut- Off Wert >4,50 mmHg)

Die Tabelle 35 zeigt die Verteilung der AUC des Parameters ZVD pro Ätiologie. Es zeigte sich, dass die höchste AUC mit 0,764 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,713 - 0,815) in der Gruppe der LHD-PH Patienten vorlag. Mit einer AUC von 0,709 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,654 - 0,766) folgte die CTEPH-Gruppe. Die PAH- Patienten wiesen eine AUC von 0,699 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,645 - 0,752) auf. Die niedrigste Trennschärfe mit 0,631 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,573 - 0,689) bestand in der Gruppe der LD-PH- Patienten.

Ätiologie	AUC	Std. Error	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
LHD-PH	0,764	0,026	0,713	0,815	< 0,001
CTEPH	0,709	0,028	0,654	0,763	< 0,001
PAH	0,699	0,027	0,645	0,752	< 0,001
LD-PH	0,631	0,030	0,573	0,689	< 0,001

Tabelle 35: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters ZVD für die einzelnen Ätiologien

Bei einem Cut- Off Wert von > 4,50 mmHg lag die höchste Sensitivität (94%) des Parameters ZVD bei den LHD-PH Patienten vor. Eine Sensitivität von 90% wurde in der Gruppe der CTEPH- Patienten erreicht. Bei den PAH- Patienten betrug die Sensitivität 88% und bei den LD-PH Patienten 83%. Die Spezifität lag bei allen Ätiologien bei 39% (Vgl. Tabelle 36).

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	88	39
LHD-PH	94	39
LD-PH	83	39
CTEPH	90	39

Tabelle 36: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters ZVD für die einzelnen Ätiologien

3.4.11 Akzelerationszeit/Ejektionszeit (Cut- Off Wert <0,345)

Die Tabelle 37 zeigt die Verteilung der AUC des Parameters AT/ET bezogen auf die einzelnen Ätiologien. Die höchste AUC lag in der Gruppe der CTEPH- Patienten vor. Diese betrug 0,815 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,768- 0,861). Mit einer AUC von 0,769 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,718 - 0,820) folgte die PAH- Gruppe. Die Patienten der LHD-PH Gruppe wiesen eine AUC von 0,742 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,687 - 0,797) auf. Die niedrigste AUC mit 0,683 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,625 - 0,740) lag in der Gruppe der LD-PH Patienten vor.

Ätiologie	AUC	Std. Error	p - Wert	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound
CTEPH	0,815	0,024	$\leq 0,001$	0,768	0,861
PAH	0,769	0,026	$\leq 0,001$	0,718	0,820
LHD-PH	0,742	0,028	$\leq 0,001$	0,687	0,797
LD-PH	0,683	0,029	$\leq 0,001$	0,625	0,740

Tabelle 37: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters AT/ET für die einzelnen Ätiologien

Die Verteilung der Sensitivität und Spezifität des Parameters AT/ET bei einem Cut- Off Wert $< 0,345$ sah folgendermaßen aus: die Sensitivität betrug bei allen vier Ätiologien 54%. Die höchste Spezifität (93%) lag in der Gruppe der CTEPH- Patienten vor. Bei den PAH- Patienten wurde eine Spezifität von 87% erhoben und bei den LHD-PH Patienten eine Spezifität von 84%. Die niedrigste Spezifität wiesen die LD-PH Patienten auf (Vgl. Tabelle 38).

Ätiologie	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
PAH	54	87
LHD-PH	54	84
LD-PH	54	76
CTEPH	54	93

Tabelle 38: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters AT/E für die einzelnen Ätiologien

3.4.12 Vena Cava Inferior expiratorisch (Cut- Off Wert $>17,50$ mm)

Die Tabelle 39 zeigt die Verteilung der AUC des Parameters VCI expiratorisch. Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigte sich, dass die höchste AUC mit 0,803 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,691- 0,915) bei den LD-PH Erkrankten vorlag. Die LHD- PH Patienten wiesen eine AUC von 0,788 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,685 - 0,891) auf und die CTEPH- Patienten eine AUC von 0,718 ($p = 0,001$; 95% CI: 0,602 - 0,833). Somit bestand die niedrigste Trennschärfe bei den PAH- Patienten mit einer AUC von 0,701 ($p = 0,002$; 95% CI: 0,585 - 0,816).

Ätiologie	AUC	Std. Error	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
LD-PH	0,803	0,057	0,691	0,915	$< 0,001$
LHD-PH	0,788	0,053	0,685	0,891	$< 0,001$
CTEPH	0,718	0,059	0,602	0,833	0,001
PAH	0,701	0,059	0,585	0,816	0,002

Tabelle 39: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „VCI expiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien

Bei einem Cut- Off Wert von $>17,50$ mm wies die LD-PH- Gruppe die höchste Sensitivität (91%) in Bezug auf die Diagnosestellung auf. Bei den LHD-PH Patienten lag die Sensitivität bei 83% und bei den CTEPH Patienten bei 80%. Die niedrigste Sensitivität (70%) für diesen Parameter wiesen die PAH- Patienten auf. Bei dem festgelegten Cut- off- Wert betrug die Spezifität bei allen Ätiologien 61% (Vgl. Tabelle 40).

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	70	61
LHD-PH	83	61
LD-PH	91	61
CTEPH	80	61

Tabelle 40: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „VCI expiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien

3.4.13 Vena Cava inferior inspiratorisch (Cut- Off Wert >11mm)

Die Tabelle 41 beschreibt die AUC des Parameters „VCI inspiratorisch“. Es zeigte sich, dass die AUC mit 0,841 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,727-0,954) bei den LHD-PH Patienten am höchsten war. Mit einer AUC von 0,748 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,605 - 0,890) folgte die Gruppe der CTEPH- Patienten. Die AUC der LD-PH- Erkrankten betrug für diesen Parameter 0,734 ($p < 0,002$; 95% CI: 0,576 - 0,893). Die niedrigste Trennschärfe wies die PAH- Gruppe auf mit einer AUC von 0,730 ($p < 0,001$; 95% CI: 0,594 - 0,867).

Ätiologie	AUC	Std. Error	95%CI: Lower Bound	95%CI: Higher Bound	p - Wert
LHD-PH	0,841	0,058	0,727	0,954	$\leq 0,001$
CTEPH	0,748	0,073	0,605	0,890	$\leq 0,001$
LD-PH	0,734	0,081	0,576	0,893	0,011
PAH	0,730	0,070	0,594	0,867	0,002

Tabelle 41: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „VCI inspiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien

In der Tabelle 42 sind die Sensitivität und Spezifität für den Cut- off Wert >11mm angegeben. Die Sensitivität der Diagnose der LHD- PH durch den Parameter VCI inspiratorisch lag bei 88% und die der CTEPH- Gruppe bei 82%. Bei der PAH- Gruppe bestand eine Sensitivität von 66%. Die niedrigste Sensitivität wiesen die LD-PH Patienten auf. Die Spezifität war am höchsten in der PAH- Gruppe (76%) und betrug bei den restlichen Ätiologien 74%.

Ätiologie	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
PAH	66	76
LHD-PH	88	74
LD-PH	61	74
CTEPH	82	74

Tabelle 42: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „VCI inspiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.5.1 Diskontinuierliche Parameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der diskontinuierlichen echokardiographischen Parameter aufgeführt. Es zeigte sich, dass die Exclusion- Gruppe, trotz ausgeschlossener Diagnose, echokardiographische Zeichen einer möglichen PH aufwiesen.

- 40% (n=73) der Exclusion- Gruppe wiesen einen leicht dilatierten und 17% (n=31) einen deutlich dilatierten rechten Vorhof auf.
- Der rechte Ventrikel war bei 43% (n=79) bzw. 13% (n=24) der Exclusion- Gruppe leicht bis deutlich dilatiert.
- Bei der Messung des Trikuspidalinsuffizienz- Grades (TI) lag bei 58% (n=97) der Exclusion- Gruppe eine Grad 1 Insuffizienz vor.
- 45%(n=42) der Exclusion- Patienten wiesen eine Grad 1 Pulmonalisinsuffizienz auf.
- Eine leichte RV-Hypertrophie zeigten 46% (n=84) der Exclusion- Gruppe.
- Bei 31% (n=57%) der Patienten der Exclusion- Gruppe wurde eine dilatierte VCI gemessen.

3.5.2 Trennschärfe der Parameter

In Tabelle 43 ist in absteigender Reihenfolge die Trennschärfe (AUC) der echokardiographischen Parameter für die Diagnose der PH dargestellt. Die höchste Trennschärfe bestand bei dem Parameter sPAP (AUC 0,895, $p < 0,0011$, 95% CI 0,871 - 0,918). Es folgten die Parameter RV Durchmesser basal mit einer AUC von 0,802 ($p < 0,001$, 95% CI 0,746 - 0,858) und der Tei- Index mit einer AUC von 0,793 ($p < 0,001$, 95% CI 0,755 - 0,831). Eine ebenfalls hohe AUC wiesen die Parameter AT (AUC 0,780 $p < 0,001$, 95% CI 0,737- 0,823) und RA Fläche (AUC 0,767 ($p < 0,001$, 95% CI 0,706 - 0,827) auf.

Parameter	AUC	Parameter	AUC
sPAP	0,895	AT/ET	0,751
RV Durchmesser basal	0,802	VCI expiratorisch	0,745
Tei- Index	0,793	TAPSE	0,734
AT	0,780	S'	0,732
Fläche RA	0,767	RA längere Durchmesser	0,728
RA kürzere Durchmesser	0,765	ZVD	0,698
VCI inspiratorisch	0,759		

Tabelle 43: Diagnostische Stärke der echokardiographischen Parameter für die Beurteilung des Vorliegens einer Pulmonalen Hypertonie.

3.5.3 Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Diagnostik für die einzelnen Ätiologien

Die Tabelle 44 zeigt die AUC der sPAP- Messungen der verschiedenen Ätiologien. Da der systolische pulmonalarterielle Druck bei allen Ätiologien die höchste diagnostische Genauigkeit aufweist, können somit Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit der Erkennung der einzelnen Ätiologien getroffen werden. Die CTEPH- Gruppe zeigte die höchste AUC (AUC 0,935; $p < 0,001$) und war somit am einfachsten zu diagnostizieren. Am schwierigsten gelang demnach der Nachweis der LD-PH (AUC 0,839; $p < 0,001$).

Ätiologie	CTEPH	PAH	LHD-PH	LD-PH
AUC	0,935	0,930	0,874	0,839

Tabelle 44: Vergleich der AUC der Messungen des systolisch pulmonalarteriellen Drucks innerhalb der einzelnen Ätiologien

3.5.4 Sensitivität und Spezifität der Parameter

Die Tabelle 45 zeigt die Verteilung der Sensitivität und Spezifität der echokardiographischen Parameter in Bezug auf das Vorhandensein einer PH. Es ist zu sehen, dass sich die Parameter mit den jeweils höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten unterscheiden. Dieses Ergebnis ermöglicht es die diagnostische Güte hinsichtlich der TTE bei PH- Verdacht zu maximieren, indem der Schwerpunkt auf eine Kombination der Parameter gesetzt wird. Gemeint sind folgende Parameter: zum einen die sensitivsten Parameter sPAP (90%), ZVD (89%), TAPSE (84%) und der Parameter VCI expiratorisch (80%). Zum anderen die besonders spezifischen Parameter: AT (88%), RV Durchmesser basal (86%), RA Fläche (86%) und AT/ET (85%). Durch die Kombination dieser Parameter erhöht sich demnach die Wahrscheinlichkeit die erkrankten sowie die gesunden Patienten erfassen zu können und damit die diagnostische Güte dieser nicht- invasiven Untersuchung zu erhöhen.

Parameter	Sensitivität [%]	Parameter	Spezifität [%]
sPAP	89	AT	88
ZVD	89	RV Durchmesser basal	86
TAPSE	84	Fläche RA	86
VCI expiratorisch	80	AT/ET	85
S´	79	Tei- Index	80
VCI inspiratorisch	74	RA kürzere Durchmesser	76
RA kürzere Durchmesser	68	VCI inspiratorisch	75
Tei- Index	66	sPAP	74

Parameter	Sensitivität [%]	Parameter	Spezifität [%]
RV Durchmesser basal	63	RA längere Durchmesser	72
RA längere Durchmesser	59	VCI expiratorisch	65
AT	54	ZVD	61
AT/ET	54	TAPSE	52
Fläche RA	53	S´	51

Tabelle 45: Sensitivität und Spezifität der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge.

3.5.5 Diagnostische Genauigkeit pro Ätiologie

Die folgenden Tabellen zeigen in absteigender Reihenfolge die diagnostisch stärksten echokardiographischen Parameter pro Ätiologie auf. Es zeigt sich, dass pro Ätiologie unterschiedliche echokardiographische Parameter eine hohe Trennschärfe aufwiesen. Die Kombination dieser Parameter ermöglicht es die diagnostische Genauigkeit der Echokardiographie zu erhöhen sowie erste Rückschlüsse auf die Ätiologie der PH zu treffen. Durch diese Erkenntnisse können schon früh erste spezifische Therapien und weitere Untersuchungen erfolgen, die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen können. Des Weiteren ist es möglich durch die Berücksichtigung der jeweiligen Sensitivität und Spezifität das Vorliegen der vermuteten Ätiologie zu präzisieren.

3.5.6 Pulmonal arterielle Hypertonie

Die Tabelle 46 listet die Ergebnisse der PAH- Gruppe auf. Die Parameter sPAP (AUC 0,874; $p < 0,001$), AT (AUC 0,807; $p < 0,001$), RV Durchmesser basal (AUC 0,805; $p < 0,001$) und der RA kürzere Durchmesser (AUC 0,772; $p < 0,001$) wiesen die höchste Genauigkeit bezüglich der Diagnose der PAH auf.

Parameter	AUC	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
sPAP	0,874	94	74
AT	0,807	57	88
RV Durchmesser basal	0,805	62	86
RA kürzere Durchmesser	0,772	73	76
AT/ET	0,769	54	87
Fläche RA	0,768	48	89

Parameter	AUC	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Tei- Index	0,767	76	80
S'	0,745	79	58
TAPSE	0,737	84	53
VCI inspiratorisch	0,730	66	76
RA längere Durchmesser	0,718	56	72
VCI expiratorisch	0,701	70	61
ZVD	0,699	88	39

Tabelle 46: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der PAH.

3.5.6.1 Pulmonale Hypertonie bei Erkrankung des linken Herzens

In der Gruppe der LHD- Patienten zeigte ebenfalls der sPAP die höchste AUC (0,874; $p < 0,001$) auf. Es folgten die Parameter VCI inspiratorisch (AUC 0,841; $p < 0,001$), Fläche RA (AUC 0,784; $p < 0,001$) und S' (AUC 0,790; $p < 0,001$). Somit spielen diese Parameter eine wichtige Rolle bei der Diagnose der LHD- PH (Vgl. Tabelle 47).

Parameter	AUC	Sensitivität %	Spezifität %
sPAP	0,874	87	74
VCI inspiratorisch	0,841	88	74
Fläche RA	0,794	55	89
S'	0,790	79	59
VCI expiratorisch	0,788	83	61
RV Durchmesser basal	0,781	55	86
RA längere Durchmesser	0,770	64	72
TAPSE	0,767	84	58
RA kürzere Durchmesser	0,767	65	76
ZVD	0,764	94	39
AT/ET	0,742	54	84
AT	0,738	57	82
Tei- Index	0,677	46	80

Tabelle 47: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der LHD-PH.

3.5.6.2 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen

Im Hinblick auf die Diagnose der LD-PH wiesen folgende Parameter die höchste Trennschärfe auf: sPAP (AUC 0,839; $p < 0,001$), VCI expiratorisch (AUC 0,803; $p < 0,001$), RV Durchmesser basal (AUC 0,797; $p < 0,001$) und der Tei- Index (AUC 0,767; $p < 0,001$) (Vgl. Tabelle 48).

Parameter	AUC	Sensitivität %	Spezifität %
sPAP	0,839	83	74
VCI expiratorisch	0,803	83	60
RV Durchmesser basal	0,797	71	86
Tei- Index	0,767	64	80
RA kürzere Durchmesser	0,759	67	76
AT	0,739	57	83
VCI inspiratorisch	0,734	61	74
Fläche RA	0,705	52	89
RA längere Durchmesser	0,690	52	72
TAPSE	0,689	84	48
AT/ET	0,683	54	76
ZVD	0,631	83	39
S'	0,567	79	38

Tabelle 48: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der LD-PH.

3.5.6.3 Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie

In der Gruppe 4 der Pulmonalen Hypertonie zeigten folgende Parameter die höchste diagnostische Trennschärfe auf: sPAP (AUC 0,935), Tei- Index (AUC 0,860), AT (AUC 0,831) und AT/ET (AUC 0,815) (Vgl. Tabelle 49).

Parameter	AUC	Sensitivität %	Spezifität %
sPAP	0,935	93	74
Tei- Index	0,860	78	80
AT	0,831	57	95
AT/ET	0,815	54	93
RVquer	0,812	63	86
RAincm2	0,784	57	89
S'	0,780	79	66
RA kürzere Durchmesser	0,759	68	76
VClinsp.	0,748	82	74
TAPSE	0,743	84	51
RA längere Durchmesser	0,736	64	72
VCl expiratorisch	0,718	80	61
ZVD	0,709	90	39

Tabelle 49: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der CTEPH.

4 Diskussion

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die diagnostische Wertigkeit der Echokardiographie für die pulmonale Hypertonie zu bestimmen. Eine Hypothese der Studie ist, dass bestimmte echokardiographischer Parameter eine höhere diagnostische Stärke aufweisen und damit die Diagnose der Pulmonalen Hypertonie erleichtern. Weiterhin soll untersucht werden, ob sich die Parameter pro PH- Ätiologie in ihrer Trennschärfe unterscheiden und welcher Cut-off- Wert pro Parameter die höchste diagnostische Güte besitzt.

Bei den 1023 in der Studie erfassten Patienten wurden bezüglich der Fragestellung einer PH eine TTE sowie eine RHK durchgeführt und miteinander verglichen. Die Diagnose der PH wurde mittels der RHK ($mPAP \geq 25$ mmHg) gestellt. Je nach Ätiologie der Erkrankung wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt. Die Patienten, bei denen invasiv eine PH ausgeschlossen wurde, stellten die Referenzgruppe zur Ermittlung der diagnostischen Trennschärfe dar.

4.1 Diagnostische Trennschärfe der echokardiographischen Parameter

Bezogen auf die Fragestellung, welche echokardiographischen Parameter die höchste diagnostische Akkuratheit aufweisen, kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass die höchste Trennschärfe bei dem sPAP besteht. Es folgen die Parameter RV Durchmesser basal und der Tei-Index. Ebenfalls hohe AUC´s wiesen die Parameter AT, RA Fläche, RA kürzere Durchmesser sowie VCI inspiratorisch auf.

Die genannten Ergebnisse meiner Studie stimmen überein mit den ERS/ESC- Leitlinien für die echokardiographische Beurteilung des rechten Herzens bei Erwachsenen. Diese besagen, dass bei der Sonographie des rechten Herzens die Beurteilung basierend auf qualitativen und quantitativen Parametern erfolgen sollte [30]. Konkret empfehlen sie eine Abschätzung des sPAP anhand der Trikuspidal- Regurgitationsgeschwindigkeit sowie die Berücksichtigung weiterer „PH- Zeichen“. Dazu zählen Parameter wie RV Durchmesser basal, die Fläche des RA, die Akzelerationszeit und die inspiratorischen Dimensionen der Vena cava inferior. Die Ergebnisse meiner Arbeit bestätigen die hohe diagnostische Stärke dieser empfohlenen Parameter.

Ein Parameter, der in den Leitlinien nicht aufgezählt wird, ist der Tei- Index. Dieser weist jedoch die dritthöchste Trennschärfe bezüglich der Diagnose der PH auf. Es findet sich wachsende Literatur, die den Nutzen des Tei- Index bezüglich der Beurteilung der RV- Funktion sowie der Vorhersage eines ungünstigen Outcomes bei PH- Patienten untersuchen. Eine Unabhängigkeit des Tei- Index von der Herzfrequenz und ventrikulärer Geometrie ist beschrieben, jedoch ist seine Abhängigkeit von ventrikulären Belastungsbedingungen unklar [63]. In einer Studie

von Dyer et al. stimmte der Tei- Index mit dem mPAP ($r = 0.94$, $p < 0,01$) sowie den Änderungen des mPAP nach der Gabe von Bosentan bei 12 Kindern mit IPAH. In einer Studie von Blanchard et al. korrelierte der Tei- Index mit dem PVR bei 93 COPD- Patienten vor und nach einer Thrombendarterektomie. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der Tei- Index zum Teil nachlastabhängig ist und somit ein nützlicher Parameter bei der Bewertung einer medizinischen Therapie ist, da er die globale Funktion des rechten Herzens widerspiegelt [63].

Amano et al. stellten in ihrer Studie fest, dass der Tei- Index ein akzeptabler Ersatzmarker bei der Messung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sein kann. Hierzu untersuchten sie bei 23 Patienten die Beziehung zwischen der RVEF gemessen durch eine Radionuklidangiographie und die echokardiographischen Parameter, die von der American Society of Echocardiography als stellvertretend für die rechte Herzfunktion empfohlen werden. Es zeigte sich, dass die durch Radionuklid-Angiographie gemessene RVEF mit dem rechtsventrikulären Tei-Index korrelierte, der mittels Doppler-Echokardiographie gemessen wurde ($r = - 0,601$, $p < 0,001$). Die Analyse zeigte, dass ein Tei-Index (Cut- off- Wert 0,371) der beste Prädiktor für eine $RVEF \leq 35\%$ war (AUC = 0,768, Empfindlichkeit = 0,857, Selektivität = 0,667). Eine multiple Regressionsanalyse bestätigte, dass RVEF mit dem RV Tei- Index korrelierte und diese Assoziation unabhängig von anderen echokardiographischen rechtsventrikulären Funktionsparametern war ($r = - 0,644$, $p < 0,005$). Somit fungiert der Tei- Index, neben der PH- Diagnose, ebenfalls als akzeptabler Ersatzmarker für die Messung der RVEF [64].

Seyfarth et al. untersuchten die prognostische Relevanz des Tei- Index bei Patienten mit schwerer Pulmonaler Hypertonie. Sie ermittelten bei 42 Patienten echokardiographisch den Tei- Index und führten eine Rechtsherzkatheter- Untersuchung durch. Es zeigten sich Übereinstimmungen zwischen dem Tei- Index und der RVEF ($r = - 0,72$; $p < 0.001$), dem Schlagvolumen ($r = - 0.52$; $p < 0,001$), dem ZVD ($r = 0,65$; $p < 0,001$) und SVO2 ($r = - 0.58$; $p < 0,001$). Somit schließen die Forscher auf eine nützliche Funktion des Tei- Index bei der Überwachung der rechten Herzfunktion bei PH- Patienten [65].

Die Studie von Greiner et. al. untersuchte die Zuverlässigkeit der nicht- invasiven Beurteilung des sPAP anhand einer großen Patientenpopulation von 1695 Patienten einer kardiologischen Abteilung. Diese erhielten innerhalb von fünf Tagen eine Echokardiographie und Rechtsherzkatheter- Untersuchung. Bei $n=1221$ (72%) wurde invasiv eine PH diagnostiziert (postkapilläre PH=1122 [66%]; Präkapillare PH: $n=99$ [6%]). Bei der Doppler- Echokardiographie lag der sPAP bei $45,3 \pm 15,5$ mmHg und bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei $47,4 \pm 16,4$ mmHg. Hierdurch ergab sich ein Pearsons Korrelationskoeffizient von $r = 0,87$ ($p < 0,001$). Der mittlere rechte Vorhofdruck (RAP) betrug $12,0 \pm 5,7$ mmHg im Rechtsherzkatheter und bei der Echokardiographie $12,1 \pm 6,6$ mmHg ($r = 0,82$, $p < - 0,001$). Die Bland-Altman-Analyse

ergab ein Bias von -2,0 mmHg für sPAP (95%- Konfidenzintervall von -18,1 bis +14,1 mmHg) und +1,0 mmHg für RAP (95%- Konfidenzintervall +0,1 bis +1,9 mmHg). Bei einem sPAP Cut-off- Wert von 36mmHg bei der Doppler- Echokardiographie lag die Sensitivität für die Diagnose der PH bei 87%, die Spezifität bei 79%, der positive Vorhersagewert bei 91%, der negative Vorhersagewert bei 70% sowie die Genauigkeit der Untersuchung bei 79% (AUC 0,91, $p < 0,001$, CI 0,90 bis 0,93). Somit erweist sich in dieser Studie die Doppler-Echokardiographie als eine zuverlässige Methode zur Beurteilung des sPAP und zur Feststellung einer PH bei Herzkranken [66].

Janda et al. führten eine systematische Überprüfung und quantitative Metaanalyse zur Bestimmung der diagnostischen Güte der Echokardiographie bei der PH durch. Sie durchsuchten MEDLINE, EMBASE, Papers First, die Cochrane-Kooperation und das Cochrane-Register ab Februar 2010 und nahmen insgesamt 29 Studien in die Meta- Analyse auf. Der Korrelationskoeffizient zwischen sPAP (Echo) und sPAP (RHK) betrug 0,70 (95% KI 0,67 bis 0,73; $n=27$). Die Sensitivität und Spezifität der Echokardiographie zur Diagnose der PH betrug 83 % (95% KI 73 bis 90) bzw. 72% (95% CI 53 bis 85; $n=12$). Aufgrund der Ergebnisse kommt die Studie zu dem Schluss, dass die Echokardiographie eine nützliche nicht- invasive Untersuchung für die Messung von Lungendrücken darstellt [67].

Foschi et al. fassten in ihrer Übersichtsarbeit den aktuellen Kenntnisstand der Pathophysiologie des rechtsventrikulären Versagens (RVF) bei der PH zusammen, wobei insbesondere die rechtsventrikuläre Beurteilung und Prognose im Vordergrund steht. Der RV hat eine einzigartige sichelförmige Form, die seine physiologischen Eigenschaften beeinflusst. Kommt es nun, im Zuge der PH, zu einer erhöhten Druckbelastung in der pulmonalen Zirkulation, steigt die Nachlast für den RV an. Nachfolgend kommt es zu Umbauprozessen des Herzens mit Zunahme der Wandspannung, der rechte Ventrikel wird dicker und nimmt eine mehr runde Form an. Kommt es nun zu einer chronischen Drucküberlastung kann die adaptive RV- Hypertrophie zu einer maladaptiven- Hypertrophie wechseln. Begleitet wird diese Hypertrophie von Fibrose, diastolischer und systolischer Dysfunktion, RV- Dilatation, erhöhter interventrikulärer Septumdicke und Wandspannung [68]. Bei RV-Vergrößerung und Reduzierung der RV-freien Wandkontraktilität kommt es zu einer fortschreitenden Verringerung sowohl der RV- als auch LV- Arbeit. Darüber hinaus kann die Koronarperfusion die erhöhten Anforderungen an Sauerstoff durch die Hypertrophie des RV nicht erfüllen, was zu Ischämie und zu RV- Funktionsstörung führt. Weiterhin kann es während der Entwicklung der Herzhypertrophie zu einem Mißverhältnis zwischen der Anzahl der Kapillaren und der Größe der Kardiomyozyten kommen und dadurch einer myokardialen Hypoxie, kontraktilen Dysfunktion und Apoptose auftreten. Zusammenfassend kommt die Studie zu dem Schluss, dass die RV-Dimensionen routinemäßig durch die 2D- Echokardiographie bei kardiovaskulären Erkrankungen wie der PH untersucht

werden sollen, da die Hypertrophie des rechten Ventrikels und die damit einhergehende Funktionsstörung einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsprognose hat [69].

Tossavainen et al. untersuchten in ihrer Studie welche Doppler- basierte Methode am genauesten das Ausmaß eines erhöhten Gefäßwiderstandes widerspiegelt. Die Forscher stellten die Vermutung auf, dass die pulmonale Beschleunigungszeit (AT) und das Verhältnis von AT/ Peak pulmonalarterieller systolischer Druck das Ausmaß des Gefäßwiderstandes im Vergleich zu anderen verfügbaren Methoden besser widerspiegeln und zwischen prä- und post-kapillarem PH genau unterscheiden können. Hierfür untersuchten sie 56 Patienten in einer simultanen Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung und unterteilten die Patienten basierend auf dem RHK, dem pulmonalen Gefäßwiderstand und dem pulmonalen Kapillarkeildruck (PCWP) in vier Gruppen. Es zeigte sich in der ROC- Kurvenanalyse, dass $AT \leq 90\text{ms}$ die beste Genauigkeit (83%) beim Nachweis eines $PVR \geq 3$ WU aufwies mit einer 84%igen Sensitivität und 85%igen Spezifität. Die nichtlineare Beziehung zwischen PVR und AT ergab einen quadratischen Wert von $r = 0,61$, $p < 0,001$. Somit kann $AT < 90\text{ms}$ zudem als starker nichtinvasiver Prädiktor für $PVR > 3$ WU dienen, der Patienten mit prä- und post-kapillarem PH differenzieren kann [70].

Eine Studie von Ommen et al. untersuchte die Genauigkeit der Bestimmung des rechten Vorhofdrucks durch die Messung des Vena cava- Durchmessers. Der rechte Vorhofdruck wiederum ist erforderlich zur Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks durch die Trikuspidal- Regurgitationsgeschwindigkeit. 71 Patienten erhielten eine Druckmessung im rechten Vorhof mittels Rechtsherzkatheter, sowie eine simultane Doppler - Messung des Vena cava Durchmessers. Es zeigte sich, dass der Durchmesser direkt mit dem rechtem Vorhofdruck kollidierte ($r^2=0,74$; $p < 0,001$). Weiterhin konnte durch eine Kombination mit der Flussgeschwindigkeit in der Lebervene der rechte Vorhofdruck unterteilt werden in normal, leicht erhöht und stark erhöht. Somit kommt die Studie zu dem Schluss, dass die Dimensionen der Vena cava zur genauen Beurteilung des rechten Vorhofdrucks verwendet werden können [71].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Empfehlungen der ERS/ESC- Leitlinien mit den Ergebnissen dieser Studie hinsichtlich der diagnostischen Stärke der einzelnen Parameter übereinstimmen. Somit stellen die genannten Parameter eine nützliche Kombination bei der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH dar. Zusätzlich zeigt sich der Tei- Index als Parameter mit einer hohen diagnostischen Trennschärfe und stellt demnach einen weiteren geeigneten Parameter zur Einschätzung des Vorliegens einer PH dar.

4.2 Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeiten der einzelnen Ätiologien

Zur Beantwortung der Frage, ob sich die echokardiographische Vorhersagewahrscheinlichkeit bezüglich der einzelnen Ätiologien unterscheidet, wurden die AUC der sPAP- Messungen miteinander verglichen. Es zeigt sich, dass die CTEPH (AUC 0,935; $p < 0,001$) am wahrscheinlichsten durch die TTE diagnostiziert wird. Am schwierigsten gelangt der Nachweis der LD-PH (AUC 0,839; $p < 0,001$).

Ähnliche Ergebnisse beschrieben Hoeper et al. in ihrer Studie. Bei Patienten mit COPD (Gruppe 3) konnte weniger wahrscheinlich eine messbare TR- Geschwindigkeit erhoben werden und die echokardiographischen sPAP- Schätzungen fielen oft ungenau aus [72]. Als Ursache für die erschwerten echokardiographischen Bedingungen bei Lungenerkrankten beschrieben Zangiabadi et al. die Hyperinflation der Lunge, sowie die schlecht einstellbaren akustischen Schallfenster. In einer Studie mit 374 Patienten mit schwerer COPD oder ILD lagen der positive und negative Vorhersagewert bei einem sPAP > 45 mmHg bei nur 52% und 87% [73]. In einer Studie von Andersen et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Sie untersuchen den Outcome eines echokardiographischen Screenings bei COPD- Patienten. Kriterien für eine PH waren ein trikuspidaler Regurgitationsgradient > 40 mmHg, eine TAPSE $> 1,8$ cm oder eine rechtsventrikuläre Dilatation. Bei positivem Screening erhielten die Patienten eine RHK. Bei 16 von 117 Patienten (14%) zeigte sich eine echokardiographische PH und eine höhere Mortalität (Hazard ratio für Tod: 2.7 ± 1.3 , $p < 0.037$). Bei sechs Patienten konnte eine PH bestätigt werden via RHK. Somit zeigt sich eine prognostische Bedeutung des Screenings bei COPD- Patienten, jedoch auch häufig falsch gestellte echokardiographische Diagnosen [74].

Laaban et al. untersuchten, ob mittels CW- Doppler der sPAP bei Patienten mit COPD genauer geschätzt werden kann. Auch hier zeigten sich zwei Einschränkungen bezüglich der Messungen: zum einen der hohe Prozentsatz an Patienten, bei denen der sPAP nicht durch CWD geschätzt werden konnte aufgrund des Fehlens der Doppler-detektierten TR- Geschwindigkeit. Zum anderen bestand ein hoher Wert des Standardfehlers der sPAP- Schätzungen. Die Studie kommt daher zu dem Ergebnis, dass die Kombination der CW- Doppler mit anderen Doppler-Methoden die Genauigkeit der Echographie für die Vorhersage des sPAP bei Patienten mit COPD erhöht [75].

4.3 Diagnostische Trennschärfe pro Ätiologie

Die Hypothese, dass sich die Trennschärfe der Parameter pro Ätiologie unterscheiden, kann in dieser Studie bestätigt werden. Somit ist die Echokardiographie im Stande die verschiedenen Pathophysiologien der PH widerzuspiegeln. Dies ermöglicht es dem Untersucher erste Rückschlüsse auf die Ätiologie der PH und der damit verbundenen Ursache der Erkrankung zu ziehen. Durch diese Erkenntnisse können schon früh weitere Untersuchungen und spezifische Therapien erfolgen, die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen können.

4.3.1 Pulmonal arterielle Hypertonie

Die PAH wird als eine Vaskulopathie angesehen, die gekennzeichnet ist durch eine Remodelierung von Lungenarterien mit Aktivierung und Proliferation von Endothelzellen, Fibroblasten und vaskulärer glatte Muskelzelle [76, 77]. Bossone et al. haben die echokardiographischen Merkmale der PAH beschrieben. Die meisten Patienten zeigten bei der Diagnose eine mindestens mittelgradige Trikuspidalregurgitation (TR) mit sPAP > 60 mmHg. Zu dieser TR kommt es durch eine veränderte RV- Geometrie, einer trikuspidalen ringförmigen Dilatation und apikalen Verschiebung der Segel. Ein weiteres echokardiographisches Merkmal war eine AT < 100ms, welche Hinweise auf abnorme mPAP- Werte gegeben hat.

Wang et al. untersuchten, ob eine echokardiographisch abgeleitete AT eine angemessene diagnostische Leistung für PH besitzt. Dafür wurden MEDLINE, Embase, PubMed und das Cochrane Central Register of controlled Trials bis Juli 2016 auf Studien untersucht, in denen die AT für die Diagnose der PH ausgewertet wurde. Die gepoolte Sensitivität betrug 0,84 (95% CI, 0,75-0,90), die gepoolte Spezifität betrug 0,84 (95% CI, 0,78-0,89) und die diagnostische Odds- Ratio 28 (95% CI, 16-49). Die AT korreliert umgekehrt proportional mit dem PAP, wird jedoch außerdem von dem PVR beeinflusst. Ein erhöhter PVR führt zu einer Verringerung der Flußgeschwindigkeit und verkürzt somit die AT [61].

Hoepfer et al. haben als Charakteristikum der PAH stark erhöhte Pulmonaldrücke beschrieben [78]. Somit ist die Messung der AT bei PAH- Patienten nützlich, da bei diesen häufig ein hoher PVR vorliegt und somit eine starke Assoziation mit der AT besteht. Durch die stark erhöhten Pulmonaldrücke kommt es weiterhin zu einer adaptiven Hypertrophie des RV. Diese rechtsventrikuläre Adaptation stellt eine der wichtigsten prognostischen Faktoren der PH dar [79].

Die beschriebenen PAH- typischen Veränderungen stimmen überein mit den Ergebnissen unserer Studie. Der sPAP, die AT und die Dimensionen des rechten Herzens stellen wichtige Parameter bezüglich der Diagnose der PAH dar. Insbesondere in den frühen Stadien bestehen nur unspezifische Symptome und körperliche Anzeichen, daher ist es schwierig die Krankheit

zu erkennen, bevor irreversible pathophysiologische Veränderungen auftreten. In dieser Hinsicht ist die transthorakale Echokardiographie ein ausgezeichneter nicht-invasiver Screeningtest für Patienten mit Symptomen oder Risikofaktoren für PAH, wie Bindegewebserkrankung, HIV oder angeborenen Herzfehlern, indem sie direkte und / oder indirekte Anzeichen eines erhöhten Pulmonalarteriendrucks liefern [68].

4.3.2 Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens

Die Erkrankung des linken Herzens ist die häufigste Ursache für eine PH und kann zurückgeführt werden auf eine systolische oder diastolische Dysfunktion, oder eine Herzklappenerkrankung. Unabhängig von der Ursache der LHD-PH ist der gemeinsame Mechanismus ein erhöhter Druck im linken Vorhof, der zu einem passiven Anstieg des pulmonalen Drucks führt [80]. Durch die daraus resultierende erhöhte RV- Nachlast verlängert sich die RV- Systole, reicht bis zur LV- Diastole und wird durch eine erhöhte Herzfrequenz noch verschlechtert. Somit verkürzt sich die Ejektionszeit und das Schlagvolumen wird reduziert. Es kommt zu einer verringerten LV- Füllung und das Herzzeitvolumen sinkt. Die meisten Effekte der LV-Kontraktion auf den RV werden durch das interventrikuläre Septum vermittelt. Kommt es nun zu einem LV-Versagen wird der septale Beitrag zur RV- Funktion beeinträchtigt, wodurch der RV- Ausstoß überwiegend abhängig wird von den Querfasern der Basalschleife. Foschi et al. folgerte hieraus, dass bei einem erhöhten pulmonalen Widerstand eine solche Konstriktion möglicherweise keine ausreichende kontraktile Kraft aufbringen kann, um eine angemessene Herzleistung sicherzustellen [69]. Aufgrund des daraus folgenden verringerten Schlagvolumens und Herzzeitvolumen, kommt es im venösen Kreislaufschenkel zum Anstau des Blutes, sodass der zentrale Venendruck und das enddiastolische Volumen steigen [81]. Der ZVD entspricht dem Druck im rechten Vorhof. Der Druck im RA kann wiederum echokardiographisch durch den inspiratorischen Kollaps der V. cava inf. abgeschätzt werden. Vergleicht man nun die Parameter, die bezüglich der LHD-PH die höchste diagnostische Genauigkeit aufweisen, fällt auf, dass diese die beschriebene Pathophysiologie der LHD-PH widerspiegeln.

Neben dem sPAP zeigt der inspiratorische Durchmesser der VCI eine hohe AUC auf. Aufgrund der linksventrikulären Dysfunktion kommt es zu einem Anstieg des ZVD und folglich zu einem vergrößerten Durchmesser der VCI. Da die Füllung des rechten Vorhofs stark mit dem intravasalen Volumen korreliert ist, nimmt bei einer Zunahme des ZVD auch der Druck im RA zu und aus dieser Druckbelastung resultiert ein vergrößerter RA [81].

Ein weiterer Parameter, der eine hohe AUC besitzt, ist die S' . Diese beschreibt, vereinfacht gesagt, die Beschleunigung der Klappenebene während der systolischen Herzfunktion. Diese Beschleunigung ist positiv proportional zur Kontraktilität des rechtsventrikulären Kammermyo-

kards [82]. Kommt es nun, aufgrund des LV- Versagens, zu einem verminderten septalen Beitrag, wird die RV- Funktion beeinträchtigt und die kontraktile Kraft wird vermindert. Dieser Zustand kann echokardiographisch von S' widergespiegelt werden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die genannten Parameter frühe erste Hinweise auf die Diagnose der LHD-PH liefern können.

4.3.3 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen

Sowohl bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen als auch bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen tritt eine PH häufig auf, in fortgeschrittenen Fällen teilweise bei über 50% der Fälle. In der Mehrzahl dieser Fälle verläuft die PH jedoch mild, d. h. die Pulmonaldrücke sind weniger stark erhöht (die pulmonal-arteriellen Mitteldrücke übersteigen nur selten 35 mmHg), das Herzzeitvolumen bleibt meist normal und der pulmonal vasculäre Widerstand ist meist nur leicht bis moderat erhöht (nur in Ausnahmefällen $> 480 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$) [78]. Nur wenige Patienten entwickeln eine schwere PH [73, 83]. Bei mehr als 40% der LD- Patienten zeigten sich in der Autopsie Beweise für ein Cor pulmonale. Zwei Drittel der Patienten mit chronischer Bronchitis und ein Drittel der Patienten mit Emphysem zeigten postmortal eine RV- Hypertrophie [73]. Hilde et al. haben berichtet, dass es bei LD- Patienten früh im Verlauf der Krankheit zu Herzkomplikationen wie RV- Hypertrophie und reduzierter systolischer RV- Funktion kommt. Schon eine leichte Zunahme des mPAP ist mit einer erheblichen Zunahme der RV- Hypertrophie und Dilatation verbunden [84]. Diese Beobachtungen bestätigen sich in unsere Studie. Bei dem Vergleich der Mittelwerte des RV- Durchmessers mit den anderen Ätiologien wiesen die LD-PH Patienten im Mittel den größten RV- Durchmesser auf.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich, dass die expiratorischen Dimensionen der VCI ebenfalls eine hohe AUC aufweisen. Kunichika et al. stellten die Hypothese auf, dass der Fluss der Vena cava superior (SVC) mit der Lungenzirkulation zusammenhängt und für den Nachweis einer PH bei Patienten mit COPD nützlich sein kann, bei denen die Beurteilung der Geschwindigkeit der Trikuspidal- Regurgitationsgeschwindigkeit erschwert ist. 46 Patienten mit COPD wurden in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten jeweils eine Messung des Flusses der VCS. Der Druckgradient zwischen dem rechten Atrium und rechten Ventrikel (RV-RADeltaP) wurde berechnet mittels der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit. 11 COPD- Patienten mit PH (RV-RADeltaP $> 25 \text{ mmHg}$) wurden verglichen mit 35 COPD- Patienten ohne PH. Es zeigte sich bei der Messung der maximalen systolischen SVC Flussgeschwindigkeit in Inspiration keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Während der Expiration jedoch zeigte die PH- Gruppe eine signifikant höhere minimale systolische SVC Flussgeschwindigkeit als die Gruppe ohne PH ($37.4 \pm 20.0 \text{ cm/s}$ vs $26.4 \pm 8.5 \text{ cm/s}$, $p < 0,001$). Die lineare Regressionsanalyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen RV-RADeltaP und dem

EXP/INS-Verhältnis ($r = 0,61$, $p < 0,001$). Bei den COPD- Patienten mit PH ergänzte die erhöhte expiratorische SVC Flussgeschwindigkeit die Vorspannung für die, durch die PH verursachte, beeinträchtigte rechtsventrikuläre Füllung und hielt so den transtrikuspiden Antriebsdruck aufrecht. Aus dieser Beobachtung schließen die Forscher, dass die Atemwegsvariation im systolischen Vorwärtsfluss der SVC ein empfindlicher Doppler-Flussindex zur Bewertung der Schwere von PH bei Patienten mit COPD sein kann [85].

Bezüglich der Diagnose der LD-PH weist ebenfalls der Tei- Index eine hohe AUC auf. Dieser ist definiert als die Summe der isovolumetrischen Kontraktionszeit (IVCT) und isovolumetrischen Relaxationszeiten (IVRT) dividiert durch die Ejektionszeit (ET). Goroshi et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass der Tei- Index positiv mit dem Grad der diastolischen Dysfunktion ($Rho = 0,832$, $p < 0,001$), negativ mit dem Grad der systolischen Dysfunktion ($\rho = 0,455$, $p < 0,001$) und dem NYHA Grading der Dyspnoe ($Rho = 0,872$, $p < 0,001$) korreliert [86]. Kommt es nun zu einer systolischen Dysfunktion, verlängert sich die IVCT und die ET wird verkürzt. Sowohl eine diastolische, als auch eine systolische Dysfunktion führen zudem zu einer verlängerten IVRT [87]. Foschi et al. haben belegt, dass bei LD-PH Patienten ein direkter Zusammenhang zwischen einem verminderten E/A- Verhältnis und einer verlängerten IVRT besteht. Durch die verlängerte IVRT kommt es folglich zu einem Anstieg des Tei- Index. Somit stellt dieser einen nützlichen Parameter bei der LD-PH Diagnose dar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der häufig milde Verlauf der PH, die emphysematösen Veränderungen der Lunge, sowie mediastinale Abweichungen den Nachweis einer PH durch konventionelle Echokardiographie im Vergleich zu anderen PH- Ätiologien erschweren [85]. Eine Diagnosestellung kann nur durch eine RHK gemacht werden. Während bei einem Verdacht auf eine PAH oder CTEPH dieses invasive Verfahren dringend angebracht ist, ist bei LD- Patienten oder bei chronischer Linksherzkrankheit in der Regel die RHK nicht zwingend notwendig, da es in den meisten Fällen keine Folgen für ihre Behandlung geben würde. Ausnahmen sind Patienten, die für eine Lungen- oder Herztransplantation vorgesehen sind, sowie bei Verdacht auf eine Schwere PH oder bei einer relativ milden zugrunde liegenden Krankheit und einer Diskrepanz mit der Schwere der Symptome [7]. Bei allen anderen Patienten ist festzustellen, dass die genannten echokardiographischen Parameter nützliche Hinweise bezüglich des Vorliegens einer PH liefern können ohne belastende invasive- RHK Untersuchung.

4.3.4 Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist Folge einer unzureichenden Rekanalisation der Lungenstrombahn nach pulmonalen Thrombembolien. Die Angaben zur Inzidenz einer CTEPH nach akuter Lungenembolie sind variabel und liegen zwischen 0,4 und 9,1%. Aufgrund dem fehlen spezifischer Symptome führt die diagnostische

Komplexität zu Fehldiagnosen und es existiert wahrscheinlich eine große Dunkelziffer, da möglicherweise bei zahlreichen CTEPH- Patienten die Diagnose nicht gestellt wird [88]. Unbehandelt ist die Prognose der CTEPH ungünstig [89]. Otero et al. erstellten einen Screening-Test für CTEPH bei Patienten mit einer Lungenembolie. Die transthorakale Echokardiographie wurde verwendet, um Patienten mit einem klinischen Verdacht auf CTEPH während des Follow-up zu überprüfen. Eine PH wurde als geschätzter pulmonalarterieller systolischer Druck (PAP) > 50 mmHg definiert. Die Inzidenz von PAP > 50 mmHg bei 36 Monaten betrug 8,3% (95% -Konfidenzintervall = 4,6% - 14,5%). Die statistische Analyse zeigte eine hochsignifikante Assoziation zwischen einer schweren thromboembolischen Episode und dem anschließenden Nachweis von PAP > 50 mmHg bei Echokardiographie mit einem hohen positiven Likelihood-Verhältnis (2,40) und einem negativen prädiktiven Wert ($> 0,97$). Folglich stellt die Echokardiographie einen nützlichen Screening-Test für die CTEPH bei Patienten mit einer Lungenembolie (PE) dar [90]. Auch in unserer Studie lag die AUC des sPAP bei den CTEPH Patienten im Mittel am höchsten im Vergleich zu den anderen Ätiologien. Somit besitzt der sPAP vor allem bei den CTEPH Patienten eine hohe diagnostische Wertigkeit.

Weitere echokardiographische Parameter mit einer hohen AUC bei CTEPH- Patienten sind die AT und der AT/ET- Index. Zur Bestimmung dieser beiden Parameter wird Doppler-sonographisch der Geschwindigkeitsverlauf im rechtsventrikulärem Ausflusstrakt (RVOT) in Richtung der Pulmonalarterie gemessen. Die AT misst die Zeit vom Beginn des Anstiegs bis zum Erreichen des Maximums und die ET stellt die Zeit vom Beginn bis zum Ende der Strömung dar. Kommt es nun, auf dem Boden einer Lungenembolie, zu einer Verlegung der Pulmonalarterien, steigt der PVR und damit auch der mPAP. Durch die Zunahme dieser Drücke kommt es zu einer beschleunigten Strömung im RVOT und damit zu einer Verkürzung der Zeitintervalle. Somit weisen die AT und der AT/ET- Index eine hohe diagnostische Nützlichkeit bei der Diagnostik der CTEPH dar, da diese die pulmonale Druckerhöhung, in Folge der Verlegung der Pulmonalarterien, nachweislich quantifizieren können [62].

Bezüglich der Diagnose der CTEPH zeigt weiterhin der Tei- Index eine hohe Trennschärfe auf. Blanchard et al. untersuchten den Nutzen des Gewebe-Doppler-abgeleiteten rechtsventrikulären Tei- Index bei Patienten mit CTEPH vor und nach pulmonaler Thrombendarterektomie (PTE) und bewerteten die Korrelationen mit dem mPAP, PVR und Herzzeitvolumen (CO). Der rechtsventrikuläre Tei-Index betrug $0,52 \pm 0,19$ bei Patienten mit CTEPH und $0,27 \pm 0,09$ bei Kontrollpatienten ($p < 0,001$) und korrelierte gut mit dem pulmonalvaskulären Widerstand ($r = 0,78$, $p < 0,001$). Somit zeigt sich eine Übereinstimmung zwischen dem Tei Index und der Rechtsherzhämodynamik (insbesondere PVR) bei einer CTEPH. Da die PVR mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert, stellt der Tei- Index einen wertvollen nicht- invasiven Parameter für die Überwachung des Schweregrads der Erkrankung bei CTEPH dar [62].

Die CTEPH stellt eine Sonderform der PH dar, da sie durch bestimmte Therapien geheilt werden kann. Hierzu zählen die operative pulmonale Endarteriektomie, mit deren Hilfe circa 70 % der Patienten geheilt werden können, die Therapie mit Riociguat, sowie eine pulmonale Ballonangioplastie. Daher spielt vor allem bei der CTEPH eine frühe Diagnose eine zunehmende Rolle. Durch die echokardiographischen sPAP, Tei-Index, AT und AT/ET kann die diagnostische Genauigkeit der Echokardiographie bei der CTEPH verbessert werden [91].

5 Ausblick

Zusammenfassend unterstützt diese Arbeit das Ziel Richtlinien und Standards für die Beurteilung des rechten Herzens bei der PH festzulegen und die Echokardiographie bei der PH zu evaluieren. Durch die Ermittlung der diagnostischen Wertigkeit der echokardiographischen Parameter aus einer großen Anzahl von Patienten konnte gezeigt werden, dass pro Ätiologie unterschiedliche Parameter eine hohe diagnostische Trennschärfe aufweisen. Somit ist die Echokardiographie im Stande die verschiedenen Pathophysiologien der PH widerzuspiegeln, wodurch eine noch gezieltere Krankheitsdiagnostik und -früherkennung möglich ist. Die Berücksichtigung dieser Parameter ermöglicht es die diagnostische Genauigkeit der Echokardiographie zu erhöhen sowie erste Rückschlüsse auf die Ätiologie der PH zu treffen. Weiterhin zeigte sich, dass die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter unterschiedlich ausgeprägt sind. Durch eine Kombination der besonders spezifischen und sensitiven Parameter, kann die diagnostische Güte der Echokardiographie noch erhöht werden.

Bei der Betrachtung der Exclusion- Patienten zeigt sich, dass diese teilweise ebenfalls echokardiographische Zeichen einer PH aufwiesen (Kapitel 3.3.1). Vor allem bezüglich der Dimensionen des Herzens fielen Pathologien auf. Daher ist weniger wichtig die Betrachtung einzelner Parameter, als vielmehr die Kombination dieser Parameter mit hohen diagnostischen Trennschärfen. Als praktische Konsequenz lässt sich daraus ziehen, dass besonders kleine dimensionale Parameter besonders spezifisch, d.h. eine PH praktisch ausschließen können. Diese Feststellung ist vor allem in Hinblick auf Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopatienten mit systemischer Sklerose oder mit einer BMPR2-Mutation oder bei chronischer Thromboembolie besonders hilfreich. Bei einem echokardiographisch nicht vergrößerten rechten Herz kann eine Pulmonale Hypertonie als Ursache einer Dyspnoe mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Die Empfehlungen der ERC/ERS- Leitlinien bezüglich der echokardiographischen Einschätzung über das Vorliegen einer PH stimmen überein mit den Ergebnissen dieser Studie. Zusätzlich zu diesen Empfehlungen zeigt sich der Tei- Index (Cut- off- Wert $> 0,435$) als ein Parameter mit hoher diagnostischer Stärke und stellt demnach einen weiteren nützlichen Parameter zur Einschätzung des Vorliegens einer PH dar. Durch die Berücksichtigung dieses Parameters in den ESC/ERS- Leitlinien kann die Einschätzung des Vorliegens einer PH noch genauer erfolgen.

Zusammenfassend kommt die Studie zu dem Schluss, dass die Echokardiographie eine gute nicht- invasive Untersuchungsmethode bei der Diagnostik der PH darstellt und sich gut zur Identifizierung von Patienten eignet, die von einer RHK profitieren. Dies bezieht sich vor allem auf die Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopatienten, die von einer frühen Identifizierung einer PH profitieren.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Pulmonale Hypertonie ist eine chronische Erkrankung, die assoziiert ist mit einer stark eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht [92]. Die Früherkennung ist daher essenziell. Die Echokardiographie gilt als nicht-invasiver diagnostischer Goldstandard für die pulmonale Hypertonie. Seine Sensitivität und Spezifität sind jedoch begrenzt, da die komplexe Geometrie des rechten Ventrikels (RV) eine große Herausforderung darstellt. Daher ist das Ziel meiner Arbeit die diagnostische Wertigkeit echokardiographischer Parameter pro Ätiologie zu ermitteln sowie Referenzwerte aus einer großen Anzahl von Patienten festzulegen. Weiterhin zielt die Arbeit auf eine Überprüfung der Empfehlungen der ERC/ERS-Leitlinien bezüglich der echokardiographischen Einschätzung über das Vorliegen einer PH ab.

Methode: Wir analysierten retrospektiv 2D-Echokardiographie-Daten von Patienten mit invasiv diagnostizierter PH, definiert als mittlerer pulmonaler arterieller Druck ≥ 25 mmHg. Je nach Ätiologie unterteilten wir die Patienten in vier Gruppen. 232 Patienten litten an einer PAH, 174 Patienten an einer LHD-PH, 232 Patienten an einer LD-PH, 202 Patienten an einer CTEPH, bei 183 Patienten wurde eine PH invasiv ausgeschlossen. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde bestimmt, um die diagnostische Genauigkeit verschiedener echokardiographischer Parameter zum Nachweis von PH und deren Ätiologien zu verbessern. Die echokardiographischen Parameter umfassten den pulmonalarteriellen systolischen Druck (PASP), die rechtsventrikulären Dimensionen sowie die systolischen und diastolischen Funktionen.

Ergebnisse: Die höchste diagnostische Genauigkeit zur Diagnose einer Pulmonalen Hypertonie bestand bei den Parameter sPAP (AUC 0,895, $p < 0,001$), Durchmesser basal (AUC 0,802, $p < 0,001$), Tei-Index (AUC 0,793, $p < 0,001$), AT (AUC 0,780, $p < 0,001$) und RA Fläche (AUC 0,767; $p < 0,001$). Bezüglich der Vorhersage der Ätiologie gelang am leichtesten der Nachweis einer CTEPH (AUC 0,935; $p < 0,001$). Pro Ätiologie zeigten unterschiedliche echokardiographische Parameter eine hohe diagnostische Stärke auf. Bei der PAH waren dies die Parameter sPAP (AUC 0,874; $p < 0,001$), AT (AUC 0,807; $p < 0,001$) und der RV Durchmesser basal (AUC 0,805; $p < 0,001$). Die LHD-PH wurde am wahrscheinlichsten durch die Parameter sPAP (AUC 0,874; $p < 0,001$), VCI inspiratorisch (AUC 0,841; $p < 0,001$) und RA Fläche (AUC 0,794; $p < 0,001$) vorhergesagt. Erste Hinweise auf eine LD-PH gaben die Parameter sPAP (AUC 0,839; $p < 0,001$), VCI expiratorisch (AUC 0,803; $p < 0,001$) und RV Durchmesser basal (AUC 0,797; $p < 0,001$). Eine CTEPH-Diagnose wurde durch die Parameter sPAP (AUC 0,935; $p < 0,001$), Tei-Index (AUC 0,860; $p < 0,001$) und AT (AUC 0,831; $p < 0,001$) wahrscheinlicher gemacht.

Fazit: Zusammenfassend kommt die Studie zu dem Schluss, dass die Echokardiographie eine gute nicht- invasive Untersuchungsmethode bei der Diagnostik der PH darstellt. Dies bezieht sich vor allem auf die Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopatienten, die von einer frühen Identifizierung einer PH profitieren.

7 Abstract

Background: Pulmonary Hypertension is a chronic disease associated with severely limited exercise capacity leading to high morbidity and mortality. Early detection of PH in ILD is essential. Echocardiography is considered as the non-invasive diagnostic gold standard for pulmonary hypertension. However, its sensitivity and specificity is limited because of the complex geometry of the right ventricle (RV) which presents a major challenge. Therefore, the aim of my work is to determine the diagnostic value of echocardiographic parameters per etiology and to establish reference values from a large number of patients. The work also aims to review the recommendations of the ERC/ERS guidelines on the echocardiographic assessment of the existence of a PH.

Methods: We retrospectively analyzed 2D echocardiographic data from patients with invasively diagnosed PH, defined as mean pulmonary arterial pressure ≥ 25 mmHg. Depending on the etiology, we divided the patients into 4 groups. 232 patients had PAH, 174 patients had LHD-PH, 232 patients had LD-PH, 202 patients had CTEPH, 183 patients were invasively excluded. The area under the curve (AUC) was determined to improve the diagnostic accuracy of various echocardiographic parameters for the detection of PH and their etiologies. Echocardiographic parameters included dimensions, pulmonary artery systolic pressure (PASP), and right ventricular function.

Results: The parameters with the highest diagnostic accuracy (AUC) were sPAP (AUC 0,895; $p < 0.001$), RV diameter basal (AUC 0.802, $p < 0.001$), Tei- Index (AUC 0,793, $p < 0.001$), AT (AUC 0,780, $p < 0.001$) and RA area (AUC 0,767; $p < 0.001$). Detecting PH in CTEPH by echocardiography is much easier when compared to other etiological groups (AUC 0,935; $p < 0.001$). Initial conclusions about the etiology of the Pulmonary Hypertension can be made by consideration of the various parameters with high diagnostic accuracy. In PAH these were the parameters sPAP (AUC 0.874, $p < 0.001$), AT (AUC 0.807, $p < 0.001$) and RV diameter basal (AUC 0.805, $p < 0.001$). The LHD-PH was most likely predicted by the Parameters sPAP (AUC 0.874, $p < 0.001$), VCI inspiratory (AUC 0.841, $p < 0.001$), and RA area (AUC 0.794, $p < 0.001$) Initial indications of LD-PH were given by sPAP (AUC 0.839, $p < 0.001$), VCI expiratory (AUC 0.803, $p < 0.001$) and RV diameter basal (AUC 0.777; $p < 0.001$). CTEPH diagnosis was determined by the parameters sPAP (AUC 0.935; $p < 0.001$), partial index (AUC 0.860 $p < 0.001$) and AT (AUC 0.831, $p < 0.001$).

Conclusion: Echocardiography is a useful method for detecting PH. This applies in particular to screenings at risk- patients who benefit from early identification of PH. By combining sPAP with other parameters, the diagnostic accuracy of echocardiography is increased and conclusions about the aetiology of PH can be made.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Christophe Guignabert, P. u. Peter Dorfmüller, MD, PhD: Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013, S. 551–559
- [2] Hoeper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z.-C. u. Gibbs, J. S. R.: A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 4 (2016) 4, S. 306–322
- [3] G. Kovacs, D. Dumitrescu, A. Barner, S. Greiner, E. Grünig, A. Hager, T. Köhler, R. Kozlik-Feldmann: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik. Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016 2016 *Dtsch Med Wochenschr*, S10–S18
- [4] Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langelen, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R. u. Badesch, D. B.: Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) 25 Suppl, D42-50
- [5] Gabor Kovacs MD, Alexander Avian PhD, Maria Tscherner MD, Vasile Foris: Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Patients with borderline pulmonary pressure* 2014
- [6] Humbert, M., Galiè, N., McLaughlin, V. V., Rubin, L. J. u. Simonneau, G.: An insider view on the World Symposium on Pulmonary Hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 7 (2019) 6, S. 484–485
- [7] Hoeper, M. M., Ghofrani, H.-A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H. u. Rosenkranz, S.: Pulmonary Hypertension. *Deutsches Arzteblatt international* 114 (2017) 5, S. 73–84
- [8] Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R. F., Olschewski, H., Robbins, I. M. u. Souza, R.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) 25 Suppl, D34-41
- [9] Rosenkranz, S.: Pulmonale Hypertonie. Klassifikation, Pathophysiologie und nicht-invasive Diagnostik. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 131 (2006) 49 Suppl 9, S295-9
- [10] Jonigk, D., Hoeper, M. M., Kreipe, H. u. Länger, F.: Histopathologische Aspekte der pulmonalen Hypertonie. *Der Pathologe* 33 (2012) 3, S. 183–191
- [11] Humbert, M., Morrell, N. W., Archer, S. L., Stenmark, K. R., MacLean, M. R., Lang, I. M., Christman, B. W., Weir, E. K., Eickelberg, O., Voelkel, N. F. u. Rabinovitch, M.: Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 43 (2004) 12 Suppl S, 13S-24S
- [12] Stenmark, K. R., Fagan, K. A. u. Frid, M. G.: Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling. Cellular and molecular mechanisms. *Circulation research* 99 (2006) 7, S. 675–691
- [13] Morrell, N. W., Adnot, S., Archer, S. L., Dupuis, J., Jones, P. L., MacLean, M. R., McMurtry, I. F., Stenmark, K. R., Thistlethwaite, P. A., Weissmann, N., Yuan, J. X.-J. u. Weir, E. K.: Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 54 (2009) 1 Suppl, S20-31
- [14] Crosswhite, P. u. Sun, Z.: Molecular mechanisms of pulmonary arterial remodeling. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 20 (2014), S. 191–201
- [15] Stenmark, K. R., Davie, N., Frid, M., Gerasimovskaya, E. u. Das, M.: Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda, Md.)* 21 (2006), S. 134–145
- [16] Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Gorenflo, M., Grünig, E., Rosenkranz, S. u. Schranz, D.: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Der Kardiologe* 4 (2010) 3, S. 189–207

- [17] "2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)." Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoeper. *Eur Respir J* 2015; 46. 903-975. *The European respiratory journal* 46 (2015) 6, S. 1855–1856
- [18] Rose-Jones, L. u. Mclaughlin, V.: Pulmonary Hypertension. Types and Treatments. *Current Cardiology Reviews* 11 (2014) 1, S. 73–79
- [19] Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Gorenflo, M., Grünig, E., Schranz, D. u. Rosenkranz, S.: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64 (2010) 7, S. 401–414
- [20] Galiè, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J.-L., Barbera, J. A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Gomez-Sanchez, M. A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M. u. Simonneau, G.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 34 (2009) 6, S. 1219–1263
- [21] Olschewski, H., Hoeper, M. M., Borst, M. M., Ewert, R., Grünig, E., Kleber, F.-X., Kopp, B., Opitz, C., Reichenberger, F., Schmeisser, A., Schranz, D., Schulze-Neick, I., Wilkens, H., Winkler, J. u. Worth, H.: Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 96 (2007) 5, S. 301–330
- [22] Fisher, M. R., Forfia, P. R., Chamera, E., Houston-Harris, T., Champion, H. C., Girgis, R. E., Corretti, M. C. u. Hassoun, P. M.: Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 179 (2009) 7, S. 615–621
- [23] Tunariu, N., Gibbs, S. J. R., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P. u. Al-Nahhas, A.: Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48 (2007) 5, S. 680–684
- [24] Grosse, C. u. Grosse, A.: CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension. A current review. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 30 (2010) 7, S. 1753–1777
- [25] Reesink, H. J., Tulevski, I. I., Marcus, J. T., Boomsma, F., Kloek, J. J., Vonk Noordegraaf, A. u. Bresser, P.: Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Annals of thoracic surgery* 84 (2007) 2, S. 537–543
- [26] Torbicki, A., Kurzyna, M., Kuca, P., Fijałkowska, A., Sikora, J., Florczyk, M., Pruszczyk, P., Burakowski, J. u. Wawrzyńska, L.: Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 108 (2003) 7, S. 844–848
- [27] Hoeper, M. M., Lee, S. H., Voswinckel, R., Palazzini, M., Jais, X., Marinelli, A., Barst, R. J., Ghofrani, H. A., Jing, Z.-C., Opitz, C., Seyfarth, H.-J., Halank, M., Mclaughlin, V., Oudiz, R. J., Ewert, R., Wilkens, H., Kluge, S., Bremer, H.-C., Baroke, E. u. Rubin, L. J.: Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006) 12, S. 2546–2552
- [28] Opitz, C. F., Blindt, R., Blumberg, F., Borst, M. M., Bruch, L., Leuchte, H., Nagel, C., Peters, K., Rosenkranz, S., Schranz, D., Skowasch, D., Lichtblau, M., Tiede, H., Weil, J. u.

- Ewert, R.: Pulmonale Hypertonie. Invasive Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 135 Suppl 3 (2010), S78-86
- [29] Hoeper, M. M., Ghofrani, H.-A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H. u. Rosenkranz, S.: Pulmonary Hypertension. *Deutsches Arzteblatt international* (2017)
- [30] Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Pocket-Leitlinien. Grünwald: Börm Bruckmeier 2016
- [31] Venkatachalam, S., Wu, G. u. Ahmad, M.: Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography* (Mount Kisco, N.Y.) 34 (2017) 12, S. 1930–1947
- [32] Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K. u. Schiller, N. B.: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 23 (2010) 7, 685-713; quiz 786-8
- [33] Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M. u. Hoeper, M.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 37 (2016) 1, S. 67–119
- [34] Ptaszyńska-Kopczyńska, K., Krentowska, A., Sawicka, E., Skoneczny, A., Jasiewicz, M., Knapp, M., Musiał, W. J., Sobkowicz, B. u. Kamiński, K. A.: The strengths and weaknesses of non-invasive parameters obtained by echocardiography and cardiopulmonary exercise testing in comparison with the hemodynamic assessment by the right heart catheterization in patients with pulmonary hypertension. *Advances in medical sciences* 62 (2017) 1, S. 39–44
- [35] Ni, J.-R., Yan, P.-J., Liu, S.-D., Hu, Y., Yang, K.-H., Song, B. u. Lei, J.-Q.: Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 9 (2019) 12, e033084
- [36] Arcasoy, S. M., Christie, J. D., Ferrari, V. A., Sutton, M. S. J., Zisman, D. A., Blumenthal, N. P., Pochettino, A. u. Kotloff, R. M.: Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 167 (2003) 5, S. 735–740
- [37] Scordilli, M. de, Pinamonti, B., Albani, S., Gregorio, C., Barbatì, G., Daneluzzi, C., Korcova, R., Perkan, A., Fabris, E., Geri, P., Biolo, M., Lo Giudice, F., Confalonieri, M. u. Sinagra, G.: Reliability of noninvasive hemodynamic assessment with Doppler echocardiography: comparison with the invasive evaluation. *Journal of cardiovascular medicine* (Hagerstown, Md.) 20 (2019) 10, S. 682–690
- [38] Freed, B. H., Collins, J. D., François, C. J., Barker, A. J., Cuttica, M. J., Chesler, N. C., Markl, M. u. Shah, S. J.: MR and CT Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension. *JACC. Cardiovascular imaging* 9 (2016) 6, S. 715–732
- [39] Grothues, F., Moon, J. C., Bellenger, N. G., Smith, G. S., Klein, H. U. u. Pennell, D. J.: Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American heart journal* 147 (2004) 2, S. 218–223
- [40] Peacock, A. J., Crawley, S., McLure, L., Blyth, K. G., Vizza, C. D., Poscia, R., Francone, M., Iacucci, I., Olschewski, H., Kovacs, G., Vonk Noordegraaf, A., Marcus, J. T., van de

- Veerdonk, M. C. u. Oosterveer, F. P. T.: Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circulation. Cardiovascular imaging* 7 (2014) 1, S. 107–114
- [41] Muthurangu, V., Lurz, P., Critchely, J. D., Deanfield, J. E., Taylor, A. M. u. Hansen, M. S.: Real-time assessment of right and left ventricular volumes and function in patients with congenital heart disease by using high spatiotemporal resolution radial k-t SENSE. *Radiology* 248 (2008) 3, S. 782–791
- [42] Ku, J. P., Draney, M. T., Arko, F. R., Lee, W. A., Chan, F. P., Pelc, N. J., Zarins, C. K. u. Taylor, C. A.: In vivo validation of numerical prediction of blood flow in arterial bypass grafts. *Annals of biomedical engineering* 30 (2002) 6, S. 743–752
- [43] Ley, S., Mereles, D., Puderbach, M., Gruenig, E., Schöck, H., Eichinger, M., Ley-Zaporozhan, J., Fink, C. u. Kauczor, H.-U.: Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. *European radiology* 17 (2007) 7, S. 1892–1897
- [44] Reiter, G., Reiter, U., Kovacs, G., Olschewski, H. u. Fuchsjäger, M.: Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology* 275 (2015) 1, S. 71–79
- [45] Reiter, U., Reiter, G., Kovacs, G., Stalder, A. F., Gulsun, M. A., Greiser, A., Olschewski, H. u. Fuchsjäger, M.: Evaluation of elevated mean pulmonary arterial pressure based on magnetic resonance 4D velocity mapping: comparison of visualization techniques. *PLoS one* 8 (2013) 12, e82212
- [46] Truong, U., Fonseca, B., Dunning, J., Burgett, S., Lanning, C., Ivy, D. D., Shandas, R., Hunter, K. u. Barker, A. J.: Wall shear stress measured by phase contrast cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 15 (2013), S. 81
- [47] van Wolferen, S. A., Marcus, J. T., Westerhof, N., Spreeuwenberg, M. D., Marques, K. M. J., Bronzwaer, J. G. F., Henkens, I. R., Gan, C. T.-J., Boonstra, A., Postmus, P. E. u. Vonk-Noordegraaf, A.: Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *European heart journal* 29 (2008) 1, S. 120–127
- [48] Fredriksson, A. G., Zajac, J., Eriksson, J., Dyverfeldt, P., Bolger, A. F., Ebbers, T. u. Carlhäll, C.-J.: 4-D blood flow in the human right ventricle. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 301 (2011) 6, H2344-50
- [49] Nordmeyer, S., Riesenkampff, E., Messroghli, D., Kropf, S., Nordmeyer, J., Berger, F. u. Kuehne, T.: Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 37 (2013) 1, S. 208–216
- [50] Azarine, A., Garçon, P., Stansal, A., Canepa, N., Angelopoulos, G., Silvera, S., Sidi, D., Marteau, V. u. Zins, M.: Four-dimensional Flow MRI: Principles and Cardiovascular Applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 39 (2019) 3, S. 632–648
- [51] Nordmeyer, S., Riesenkampff, E., Crelier, G., Khasheei, A., Schnackenburg, B., Berger, F. u. Kuehne, T.: Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 32 (2010) 3, S. 677–683
- [52] Henkel, J. G., Portoghese, P. S., Miller, J. W. u. Lewis, P.: Synthesis and adrenoreceptor blocking action of aziridinium ions derived from phenoxybenzamine and dibenamine. *Journal of medicinal chemistry* 19 (1976) 1, S. 6–10
- [53] Addetia, K., Bhave, N. M., Tabit, C. E., Gomberg-Maitland, M., Freed, B. H., Dill, K. E., Lang, R. M., Mor-Avi, V. u. Patel, A. R.: Sample size and cost analysis for pulmonary ar-

- terial hypertension drug trials using various imaging modalities to assess right ventricular size and function end points. *Circulation. Cardiovascular imaging* 7 (2014) 1, S. 115–124
- [54] Leeflang, M. M. G.: Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 (2014) 2, S. 105–113
- [55] Kumar, R.: Evaluation of diagnostic tests. *Clinical Epidemiology and Global Health* 4 (2016) 2, S. 76–79
- [56] Jurcut, R., Giusca, S., La Gerche, A., Vasile, S., Ginhina, C. u. Voigt, J.-U.: The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 11 (2010) 2, S. 81–96
- [57] Duan, Y., Harada, K., Wu, W., Ishii, H. u. Takada, G.: Correlation between right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging and pulsed Doppler imaging in fetuses. *Pediatric cardiology* 29 (2008) 4, S. 739–743
- [58] Forfia, P. R., Fisher, M. R., Mathai, S. C., Houston-Harris, T., Hemnes, A. R., Borlaug, B. A., Chamera, E., Corretti, M. C., Champion, H. C., Abraham, T. P., Girgis, R. E. u. Hassoun, P. M.: Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 174 (2006) 9, S. 1034–1041
- [59] Li, Y., Wang, Y., Ye, X., Kong, L., Zhu, W. u. Lu, X.: Clinical study of right ventricular longitudinal strain for assessing right ventricular dysfunction and hemodynamics in pulmonary hypertension. *Medicine* 95 (2016) 50, e5668
- [60] Huber G., G. F.: Guidelines Rechtsherz. *Austrian Journal of Cardiology* 2014, S. 38–48
- [61] Wang, Y.-C., Huang, C.-H. u. Tu, Y.-K.: Pulmonary Hypertension and Pulmonary Artery Acceleration Time. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 31 (2018) 2, 201-210.e3
- [62] Josephine Schirotzek: Der Einsatz der Doppler – Echokardiografie in der Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie unter Routinebedingungen. Dissertation. 2005
- [63] Ogihara, Y., Yamada, N., Dohi, K., Matsuda, A., Tsuji, A., Ota, S., Ishikura, K., Nakamura, M. u. Ito, M.: Utility of right ventricular Tei-index for assessing disease severity and determining response to treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of cardiology* 63 (2014) 2, S. 149–153
- [64] Amano, H., Abe, S., Hirose, S., Waku, R., Masuyama, T., Sakuma, M., Toyoda, S., Taguchi, I., Inoue, T. u. Tei, C.: Comparison of echocardiographic parameters to assess right ventricular function in pulmonary hypertension. *Heart and vessels* 32 (2017) 10, S. 1214–1219
- [65] Seyfarth, H.-J., Pankau, H., Winkler, J. u. Wirtz, H.: Korrelation des Tei-Index mit invasiv ermittelten Parametern der Rechtsherzfunktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 58 (2004) 4, S. 217–221
- [66] Greiner, S., Jud, A., Aurich, M., Hess, A., Hilbel, T., Hardt, S., Katus, H. A. u. Mereles, D.: Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization. Analysis in a large patient population. *Journal of the American Heart Association* 3 (2014) 4
- [67] Janda, S., Shahidi, N., Gin, K. u. Swiston, J.: Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 97 (2011) 8, S. 612–622
- [68] Bossone, E., D'Andrea, A., D'Alto, M., Citro, R., Argiento, P., Ferrara, F., Cittadini, A., Rubenfire, M. u. Naeije, R.: Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. From diagnosis to prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 26 (2013) 1, S. 1–14

- [69] Foschi, M., Di Mauro, M., Tancredi, F., Capparuccia, C., Petroni, R., Leonzio, L., Romano, S., Gallina, S., Penco, M., Cibelli, M. u. Calafiore, A.: The Dark Side of the Moon. The Right Ventricle. *Journal of cardiovascular development and disease* 4 (2017) 4
- [70] Tossavainen, E., Söderberg, S., Grönlund, C., Gonzalez, M., Henein, M. Y. u. Lindqvist, P.: Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance. *European heart journal cardiovascular Imaging* 14 (2013) 9, S. 890–897
- [71] Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Hurrell, D. G. u. Klarich, K. W.: Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clinic proceedings* 75 (2000) 1, S. 24–29
- [72] Hoeper, M. M., Barberà, J. A., Channick, R. N., Hassoun, P. M., Lang, I. M., Manes, A., Martinez, F. J., Naeije, R., Olschewski, H., Pepke-Zaba, J., Redfield, M. M., Robbins, I. M., Souza, R., Torbicki, A. u. McGoon, M.: Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 54 (2009) 1 Suppl, S85-96
- [73] Zangiabadi, A., Pasquale, C. G. de u. Sajkov, D.: Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *BioMed research international* 2014 (2014), S. 739674
- [74] Andersen, C. U., Mellekjaer, S., Nielsen-Kudsk, J. E., Sønderskov, L. D., Laursen, B. E., Simonsen, U. u. Hilberg, O.: Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in stable COPD out-patients and NT-proBNP as a rule-out test. *COPD* 9 (2012) 5, S. 505–512
- [75] Laaban, J. P., Diebold, B., Zelinski, R., Lafay, M., Raffoul, H. u. Rochemaure, J.: Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 96 (1989) 6, S. 1258–1262
- [76] Nada KherbeckMathieu C. TambyEmail authorGuillaume BussoneHanadi DibFrederic PerrosMarc HumbertLuc Mouthon: The Role of Inflammation and Autoimmunity in the Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension 2013, S. 31–38
- [77] Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension: Ralph T. Schermuly, Hossein A. Ghofrani, Martin R. Wilkins & Friedrich Grimminger 2011, pages 443–455
- [78] Hoeper, M. M., Andreas, S., Bastian, A., Claussen, M., Ghofrani, H. A., Gorenflo, M., Grohé, C., Günther, A., Halank, M., Hammerl, P., Held, M., Krüger, S., Lange, T. J., Reichenberger, F., Sablotzki, A., Staehler, G., Stark, W., Wirtz, H., Witt, C. u. Behr, J.: Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 65 (2011) 4, S. 208–218
- [79] Matthys, H. u. Seeger, W.: *Klinische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg 2002
- [80] Park, M. H.: Left Heart Disease and Pulmonary Hypertension. Controversy Redefined. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 12 (2016) 4 Suppl, S. 14–15
- [81] Medilern Skriptenreihe. Physiologie
- [82] Medizinischen Universität Graz: Messung der rechtsventrikulären Myokardfunktion mit Hilfe der tricuspid annular peak systolic velocity (S') bei herzgesunden Früh- und Neugeborenen zur Ermittlung von Normwerten. André Pochat-Wiesberger. 2016
- [83] Olschewski, H., Behr, J., Bremer, H., Claussen, M., Douschan, P., Halank, M., Held, M., Hoeper, M. M., Holt, S., Klose, H., Krüger, S., Lange, T. J., Reichenberger, F., Skowasch, D., Ulrich, S., Wilkens, H. u. Seeger, W.: Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (2016) S 01, S57-S61
- [84] Hilde, J. M., Skjørten, I., Grøtta, O. J., Hansteen, V., Melsom, M. N., Hisdal, J., Humerfelt, S. u. Steine, K.: Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive

- pulmonary disease without pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) 12, S. 1103–1111
- [85] Kunichika, N., Miyahara, N., Harada, M. u. Tanimoto, M.: Respiratory variation in superior vena cava flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease: estimation of pulmonary hypertension using Doppler flow index. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 15 (2002) 10 Pt 2, S. 1165–1169
- [86] Goroshi, M. u. Chand, D.: Myocardial Performance Index (Tei Index). A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian heart journal* 68 (2016) 1, S. 83–87
- [87] Oh JK et al.: Myocardial Performance Index (LV) - Tei Index p. 55, 1991.
<http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardio-math/?eqnHD=echo&eqnDisp=mpiteilv>
- [88] Wilkens, H., Konstantinides, S., Lang, I., Bunck, A. C., Gerges, M., Gerhardt, F., Grgic, A., Grohé, C., Guth, S., Held, M., Hinrichs, J., Hoeper, M. M., Klepetko, W., Kramm, T., Krüger, U., Lankeit, M., Meyer, B. C., Olsson, K. M., Schäfers, H.-J., Schmidt, M., Seyfarth, H. J., Ulrich, S., Wiedenroth, C. B. u. Mayer, E.: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 141 (2016) S 01, S62-S69
- [89] Held, M., Grün, M., Holl, R., Walter, F., Schäfers, H.-J., Graeter, T., Wilkens, H. u. Jany, B.: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Latenz bis zur Diagnosesicherung und klinischer Zustand bei Diagnosestellung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 139 (2014) 33, S. 1647–1652
- [90] Otero, R., Oribe, M., Ballaz, A., Jimenez, D., Uresandi, F., Nauffal, D., Conget, F., Rodriguez, C., Elias, T., Jara, L., Cayuela, A., Blanco, I. u. Barberá, J.: Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research* 127 (2011) 4, S. 303–308
- [91] Olsson, K. M., Meyer, B., Hinrichs, J., Vogel-Claussen, J., Hoeper, M. M. u. Cebotari, S.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Deutsches Arzteblatt international* 111 (2014) 50, S. 856–862
- [92] Rosenkranz, S., Gibbs, J. S. R., Wachter, R., Marco, T. de, Vonk-Noordegraaf, A. u. Vachiéry, J.-L.: Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European heart journal* 37 (2016) 12, S. 942–954

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Initiale Diagnostik bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie [29].	6
Abbildung 2: Graduierung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Pulmonalen Hypertonie bei symptomatischen Patienten anhand der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit sowie zusätzlicher echokardiographischer „PH- Zeichen“ [17].	7
Abbildung 3: Zusätzliche echokardiographische Hinweise zur Beurteilung des Vorliegens einer Pulmonalen Hypertonie [17].	7
Abbildung 4: Die Abbildung zeigt die zusammenfassende Darstellung der ROC- Kurve mit 95%- Konfidenzintervall und 95%- Vorhersageintervall für die Echokardiographie bei der Diagnose der PH (n=28) [35].	9
Abbildung 5: Die Abbildung zeigt den Forest Plot der Sensitivitäten und Spezifitäten jeder einzelnen Studie sowie die zusammenfassende Sensitivität und Spezifität sowie das Heterogenitätsmaß I ² (N=28) [35].	10
Abbildung 6: Verteilung der Patientenzahl bezogen auf die einzelnen Ätiologien der Pulmonalen Hypertonie und der Referenzgruppe.	20
Abbildung 7: Die Abbildung zeigt die graphische Verteilung der gemessenen mPAP- Werte pro Ätiologie.	21
Abbildung 8: Die Abbildung zeigt die graphische Verteilung der gemessenen CI-Werte pro Ätiologie.	22
Abbildung 9: Die Abbildung zeigt die graphische Verteilung der gemessenen PVR-Werte pro Ätiologie.	23
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RV Durchmesser basal“.	24
Abbildung 11: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA längere Durchmesser“.	25
Abbildung 12: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA kürzere Durchmesser“.	26
Abbildung 13: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA Fläche“.	27
Abbildung 14: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters TAPSE.	28
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters S´.	29
Abbildung 16: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters Tei- Index.	30
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT.	31
Abbildung 18: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters sPAP.	32
Abbildung 19: Graphische Darstellung des Medians und Interquartilenabstands des Parameters ZVD.	33
Abbildung 20: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT/ET.	34
Abbildung 21: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI expiratorisch“.	35
Abbildung 22: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI inspiratorisch“.	36

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Detaillierte klinische Klassifikation der Gruppen 1-5 der pulmonalen Hypertonie [3].....	2
Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der Klassen 1-4 der pulmonalen Hypertonie [19].....	4
Tabelle 3: Übersicht der erhobenen invasiven RHK- Parameter und nicht- invasiven echokardiographische Parameter.	19
Tabelle 4: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RV Durchmesser basal“	24
Tabelle 5: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA längere Durchmesser“ 25	25
Tabelle 6: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA kürzere Durchmesser“ 25	25
Tabelle 7: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „RA Fläche“ 26	26
Tabelle 8: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters TAPSE 27	27
Tabelle 9: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters S´ 28	28
Tabelle 10: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters Tei- Index. 29	29
Tabelle 11: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT. 30	30
Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters sPAP. 31	31
Tabelle 13: Die Tabelle zeigt den Median und Interquartilenabstand des Parameters ZVD. 32	32
Tabelle 14: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters AT/ET. 33	33
Tabelle 15: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI expiratorisch“ 34	34
Tabelle 16: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Parameters „VCI inspiratorisch“ 35	35
Tabelle 17: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RV Durchmesser basal“ für die einzelnen Ätiologien..... 36	36
Tabelle 18: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RV Durchmesser basal“ für die einzelnen Ätiologien 37	37
Tabelle 19: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RA längere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien 37	37
Tabelle 20: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RA längere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien 38	38
Tabelle 21: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RA kürzere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien 38	38
Tabelle 22: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RA kürzere Durchmesser“ für die einzelnen Ätiologien 38	38
Tabelle 23: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „RA Fläche“ für die einzelnen Ätiologien 39	39
Tabelle 24: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „RA Fläche“ für die einzelnen Ätiologien. 39	39

Tabelle 25: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters TAPSE für die einzelnen Ätiologien	40
Tabelle 26: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters TAPSE für die einzelnen Ätiologien.	40
Tabelle 27: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters S´ für die einzelnen Ätiologien	40
Tabelle 28: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters S´ für die einzelnen Ätiologien	41
Tabelle 29: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters Tei-Index für die einzelnen Ätiologien	41
Tabelle 30: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters Tei- Index für die einzelnen Ätiologien	42
Tabelle 31: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters AT für die einzelnen Ätiologien	42
Tabelle 32: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters AT für die einzelnen Ätiologien	42
Tabelle 33: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters sPAP für die einzelnen Ätiologien	43
Tabelle 34: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters sPAP für die einzelnen Ätiologien	43
Tabelle 35: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters ZVD für die einzelnen Ätiologien	44
Tabelle 36: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters ZVD für die einzelnen Ätiologien	44
Tabelle 37: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters AT/ET für die einzelnen Ätiologien	44
Tabelle 38: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters AT/E für die einzelnen Ätiologien	45
Tabelle 39: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „VCI expiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien	45
Tabelle 40: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „VCI expiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien	45
Tabelle 41: Die Tabelle zeigt in absteigender Reihenfolge die AUC des Parameters „VCI inspiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien	46
Tabelle 42: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Parameters „VCI inspiratorisch“ für die einzelnen Ätiologien	46
Tabelle 43: Diagnostische Stärke der echokardiographischen Parameter für die Beurteilung des Vorliegens einer Pulmonalen Hypertonie.....	47
Tabelle 44: Vergleich der AUC der Messungen des systolisch pulmonalarteriellen Drucks innerhalb der einzelnen Ätiologien	48
Tabelle 45: Sensitivität und Spezifität der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge.....	49
Tabelle 46: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der PAH.	50
Tabelle 47: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der LHD-PH.	50

Tabelle 48: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der LD-PH.	51
Tabelle 49: Zusammenfassung der diagnostischen Akkuratheit der echokardiographischen Parameter in absteigender Reihenfolge bezüglich der Diagnose der CTEPH.	52

11 Abkürzungsverzeichnis

A

Abb	Abbildung
AT/ET	Akzelerationszeit/Ejektionszeit
AUC	Area under the Curve

C

CI	Konfidenzintervall , Herzindex
CO	Herzeitvolumen
COPD	chronisch obstruktiv Lungenerkrankungen
CTEPH	chronisch thromboembolische Pulmonalen Hypertonie
cTNT	Troponin
CWD	Continuous wave- Doppler

D

d.h.	das heißt
DLCO	Diffusionskapazität

E

EC	Endothelzellen
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endothelialen Stickstoffsynthase
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ET	Ejektionszeit
ET-1	Endothelin-1

G

Ggf.	Gegebenenfalls
------	----------------

H

HPAP	hereditäre PAH
------	----------------

I

i.d.R.	in der Regel
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
IVCT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT.	isovolumetrische Relaxationszeit

L

LD-PH	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung
LHD-PH	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

M

mPAP	Pulmonalarterielle Mitteldruck
------	--------------------------------

P

PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PH	Pulmonale Hypertonie
PLAX	parasternale lange Achse
PSAX	parasternale kurze Achse
PTE	pulmonale Thrombendarteriektomie
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand

R

RA	Rechtes Atrium
RHK	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RIMP	Right ventricular index of myocardial performance
ROC	Receiver Operating Methode
RV	Rechter Ventrikel
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVF	rechtsventrikuläres Versagen
RVSP	rechtsventrikulärer systolische Druck

S

S'	Ttricuspid annular systolic velocity
sPAP	systolisch pulmonalarterieller Druck
SSC	systemischer Sklerose

T

TA	Trikuspidalklappenannulus
TAPSE	Tricuspid anular plane systolic excursion
TDI	Tissue- Doppler- Imaging
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TRV	Trikuspidal- Regurgitationsgeschwindigkeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie

V

VCI	Vena cava inferior
VCI exp.	Vena cava inferior expiratorisch
VCI insp.	Vena cava inferior inspiratorisch
Vgl.	Vergleiche

Z

z.B.	zum Beispiel
ZVD	Zentraler Venendruck

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben:

- Herrn Prof. Dr. W. Seeger für die Initiierung der Arbeit und der Möglichkeit, diese an seiner Klinik durchführen zu dürfen.
- Herrn Prof. Dr. Henning Gall für seine exzellente fachliche und so engagierte Betreuung. Durch ihn habe ich erfahren, was für ein großartiges, klinisch und wissenschaftlich belohnendes Fachgebiet die Pulmonologie ist.
- Manuel Richter und Khodr Tello für die konstruktive und sehr gute Zusammenarbeit beim Schreiben des Papers.

Und natürlich meiner Familie und ganz besonders meinem Verlobten Jannik Mindermann, der die natürlichen Höhen und Tiefen einer Doktorarbeit mit größtem Verständnis begleitet hat.