

Nicht-lineare Regressionsmodelle dopplerechokardiographischer Parameter zur Beurteilung der pulmonalen Hypertonie

Schauer, J., H. Pankau, J. Czymek, J. Winkler, E. Schuster¹
¹ Institut für Medizinische Information, Statistik und
 Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. M. Löffler)

Zusammenfassung: Bei 100 Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, sowohl ohne und mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Schweregrade, wurden dopplerechokardiographische und Rechtsherzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Bei der statistischen Auswertung mittels linearer und nicht-linearer Regressionsverfahren wies die Akzelerationszeit der pulmonalarteriellen Blutfluß-Geschwindigkeitskurve die höchste Korrelation mit dem pulmonalarteriellen Mitteldruck, speziell bei unserem Patientengut, auf. Ein mathematischer exponentieller Ansatz für die Kurvenanpassung berücksichtigt die nicht-linearen Interaktionen im pulmonalen Gefäßsystem besser und steigert den Wert der statistischen Aussagen, wobei einzuschätzen ist, daß bei dieser Art der Modellierung die Anpassung um so genauer wird, je mehr Patienten in allen Druckbereichen verfügbar sind. Trotzdem ist im Einzelfall eine genaue Vorhersage des pulmonalarteriellen Mitteldruckes nicht möglich.

Nonlinear Regression Models of Doppler Echocardiographic Parameters for the Assessment of Pulmonary Hypertension: At 100 patients with obstructive airway disease and different stages of pulmonary hypertension doppler echocardiographic examination were performed. As a main result, the acceleration time of the pulmonary blood velocity curve was proven as the parameter with the best correlation to the mean pulmonary artery pressure for our patient selection. Based on the nonlinear pressure-flow relationship, caused by the interactions of the determinants of pulmonary blood flow, we could realize an exponential fitting of the acceleration time and got better results as with the usual regression models.

Einleitung

Die pulmonale Hypertonie ist bei chronischen Lungenerkrankungen der zentrale pathophysiologische Mechanismus, der zu Rechtsherzbelastung und letztendlich zum chronischen Cor pulmonale decompensatum führt [23,32,39]. Zur Diagnostik und Schweregradbeurteilung ist nach wie vor die Einschwemmtechnik als Goldstandard anzusehen. Unter den nicht-invasiven Methoden zur Beurteilung der pulmonalen Hypertonie und Rechtsherzfunktion hat in den letzten Jahren zunehmend die zweidimensionale Echokardiographie mit Doppler-Technik an Bedeutung gewonnen [1,3,4,17,33]. Ins-

besondere aufgrund der technologischen Weiterentwicklung der Ultraschallgeräte ist eine exaktere Untersuchung des rechten Herzens und der Pulmonalgefäße möglich.

Probleme in der Beschallbarkeit, Besonderheiten der Anatomie des rechten Ventrikels und der Pulmonalgefäße sowie damit verbunden eine fehlende Standardisierung und die Frage nach Normwerten haben jedoch dazu geführt, daß die Echokardiographie in der Pneumologie noch nicht den Stellenwert wie in der Kardiologie erreicht hat.

Um die pulmonale Hypertonie echokardiographisch und mit Doppler-Technik zu beurteilen, haben sich als besonders aussagefähig erwiesen:

- Messung des Regurgitationsjets bei einer vorliegenden Trikuspidalinsuffizienz,
- Messung der rechtsventrikulären enddiastolischen Wandstärke sowie der Größe von rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof,
- Registrierung der Blutfluß-Geschwindigkeitskurve im rechtsventrikulären Ausflußtrakt bzw. in der proximalen Pulmonalarterie zur Bestimmung der Akzelerationszeit und anderer Parameter.

Mit der nicht-invasiven Messung von Blutflußgeschwindigkeiten in Arterien mittels Doppler-Ultraschall beschäftigen sich zahlreiche Arbeitsgruppen seit ungefähr 30 Jahren. Obwohl man viele qualitative Informationen für diagnostische Zwecke erhält, besteht das Problem darin, auch brauchbare quantitative Parameter zu registrieren [8,12,38]. Die Schwierigkeiten in der Interpretation ergeben sich aus den unterschiedlichen physikalischen und biomechanischen Einflußfaktoren (Modell der Signalentstehung, Hämatokrit, Geschwindigkeitsprofil, pulsativer Blutfluß), die die Reflexion der Ultraschallwellen im Blut des arteriellen und pulmonalarteriellen Systems beeinflussen. Die in der Literatur beschriebenen linearen Regressionsanalysen aller gemessenen Parameter haben letztendlich nicht dazu geführt, daß im Einzelfall ein genauer Druckwert in der A. pulmonalis vorhergesagt werden konnte (ausgenommen bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz). Eine methodische Weiterentwicklung ist zur Zeit nur begrenzt absehbar (Entwicklung einer brauchbaren Volumenformel für den rechten Ventrikel und Doppler-Tissue-Imaging der freien Hinterwand des rechten Ventrikels). Ein weiterer Nachteil der Interpretation der gemessenen Parameter ist die rein formal lineare Betrachtungsweise. Werden Blutflußparameter gemessen, die druckabhängig sind, müssen vor allem im pulmonalen Kreislauf Einflußfaktoren wie

- Topologie der Blutgefäße,
- alveolärer Gas- und Blutdruck,
- Blutviskosität (abhängig vom Hämatokrit),
- Elastizität der Blutgefäße,
- intrapleuraler Druck,

berücksichtigt werden, die durch Interaktionen Nichtlinearitäten verursachen können [20,23].

Ziel unserer Untersuchung war es, an einem pulmologischen Krankengut die invasiv gemessenen Druckwerte mit dopplerechokardiographisch gewonnenen Parametern zu korrelieren und dabei den Stellenwert der nicht-linearen Betrachtungsweise zu untersuchen. Hauptsächlich wurde geprüft, inwieweit sich Nichtlinearitäten in der Akzelerationszeit (AT) der pulmonalarteriellen Blutfluß-Geschwindigkeitskurve widerspiegeln.

Material und Methode

Wir untersuchten insgesamt 100 Patienten im Alter von 25 bis 76 Jahren (20 weibliche und 80 männliche) mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen unterschiedlicher Genese (vorwiegend chronische Bronchitis mit und ohne Emphysem, vereinzelt Asthma bronchiale), die entsprechend der nachgewiesenen Obstruktion ($FEV_1 < 80\%$) ausgewählt wurden. Die Patienten hatten keine kardiale Grunderkrankung. Sie unterzogen sich alle einer Rechtsherzkatheter-Einschwemmuntersuchung. Die Untersuchung erfolgte im Liegen in Ruhe und unter stufenweiser Ergometerbelastung. Zum Einsatz kamen Thermobalkkatheter der Größen 5F, 6F und 7F der Firmen Baxter, Braun Melsungen und Vygon. Die Katheter haben ein doppeltes Lumen, das die simultane Registrierung der Drücke im rechten Vorhof und in der A. pulmonalis ermöglicht. An der Spitze des Katheters befindet sich ein Thermistor, der die Temperaturänderung während der Thermodilution mißt. Die proximale Öffnung des Katheters muß wegen der Injektion des Kältemittels für die Thermodilution im rechten Vorhof münden. Nach Einführung über eine Cubitalvene erfolgte die Messung der Druckwerte im rechten Vorhof, rechten Ventrikel und in der A. pulmonalis sowie durch Pulmoball-Einsatz die Bestimmung des Wedge-Druckes. Gemessen wurden die Drücke mit dem System Sirecust 961 der Firma Siemens. Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten entweder maximal 24 Stunden vorher oder nach dem Katheter mit dem Ultramark 7 der Firma ATL. Untersucht wurde in Linksseitenlage für die Standardschnittebenen (parasternale lange und kurze Achse, apikaler 4-Kammer- und 2-Kammer-Blick). Zur Verfügung stand ein 3,75 MHz Schallkopf für die Bilddarstellung und ein 2,5 MHz Duplexschallkopf mit einem steuerbaren CW-Mode. Folgende Parameter konnten bestimmt werden:

- rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (RVEDD) in der parasternalen langen Achse (standardisiert nach Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology, Standardization from M-Mode Echocardiograms),
- die Akzelerationszeit (AT) der pulmonalarteriellen Blutfluß-Geschwindigkeitskurve in der parasternalen kurzen Achse (Zeit vom Beginn der rechtsventrikulären Austreibung bis zum Maximum der Geschwindigkeitskurve), bei Emphysepatienten wahlweise auch von subcostal.

Aus dem Doppler-Spektrum wurden mit dem EKG die Präejektionszeit (PEP) des rechten Ventrikels und die rechtsventrikuläre Austreibungszeit (RVET) ermittelt. Soweit nachweisbar, haben wir bei Trikuspidalinsuffizienzen entsprechend der Bernoulli-Gleichung den Druckgradienten berechnet.

Zur statistischen Auswertung standen die Programme Sigma Stat und Sigma Plot zur Verfügung. Durchgeführt wurden die üblichen linearen und nicht-linearen Regressionsanalysen in der Form von

1. lineare Regression $y = a \cdot x$
2. logarithmische Regression ($y = \ln x$)
3. polynomiale Regression 2. Ordnung $y = a + b(x^2)$.

Zusätzlich versuchten wir einen exponentiellen Ansatz mit der Formel ($y = a + b \cdot \exp(c \cdot x)$). Die einzelnen Koeffizienten bzw. Parameter erhielten wir durch eine Kurvenfittinganalyse mit dem Marquardt-Levenberg-Algorithmus. Die Koeffizienten in den einzelnen Gleichungen sind allgemeiner Art und nicht identisch miteinander. Als Korrelationsparameter dienten der invasiv gemessene pulmonalarterielle Mitteldruck in Ruhe (PAMP) und die nicht-invasiv gemessenen Parameter (AT, AT/RVET, AT/PEP, RVEDD). Bei der graphischen Darstellung der Scatterplots ist zu beachten, daß identische Meßwerte nur als Einzelpunkt erscheinen. Bei der nicht-linearen Berechnung wird statt des Korrelationskoeffizienten das Bestimmtheitsmaß angegeben. Das Bestimmtheitsmaß gibt den Anteil der Varianz an, der durch das jeweilige Modell erklärt wird. Im linearen Fall stimmt es mit dem Quadrat des Korrelationskoeffizienten überein. Es liegt zwischen Null und eins.

Ergebnisse

Die Abb. 1–3 stellen die Scatterplots mit den Regressionsgeraden für die Abhängigkeit des PAMP von der Akzelerationszeit bei unterschiedlicher mathematischer Betrachtungsweise dar. Der *exponentielle* Ansatz in der Form $y = a + b \cdot \exp(c \cdot x)$, wobei a, b und c Konstanten sind, die noch keine physiologische Zuordnung haben, jedoch entsprechend der gemessenen Drücke und Beschleunigungszeiten festgelegt werden (Abb. 4), ermöglicht eine noch genauere Anpassung der Regressionsgerade. Die berechnete Formel für die Abhängigkeit der pulmonalen Beschleunigungszeit für die 100 Patienten ergab sich als $PAMP = 12 + 400 \cdot \exp(-0,05 \cdot AT)$. Rein formal kann man die nicht-lineare Betrachtungsweise auch auf alle anderen Parameter ausdehnen, wobei jedoch bestimmte statistische Voraussetzungen zu beachten sind. Das berechnete Bestimmtheitsmaß ist aber nur ein Teil in der statistischen Behandlung. Wesentlich bei der Verwendung von Regressionsgleichungen sind die Standardabweichungen. Die mittels Doppler-Echokardiographie gemessenen Parameter und Quotienten sind in Tab. 1 dargestellt. Die Tabelle zeigt, daß das nicht-lineare exponentielle Modell das Minimum der Standardabweichung bezüglich der anderen Parameter aufzeigt. Bei der Betrachtung der in Tab. 1 aufgezeigten Werte ist festzustellen, daß alle Parameter signifikant von Null verschieden sind, d.h. es besteht ein gesicherter statistischer Zusammenhang. Die Abb. 5 zeigt die lineare Abhängigkeit des PAMP von der pulmonalen Beschleunigungszeit bei den Patienten mit Drücken bis 19 mmHg.

Neben den Geschwindigkeitsparametern werden auch morphologische Parameter zur Beurteilung der pulmonalen Hy-

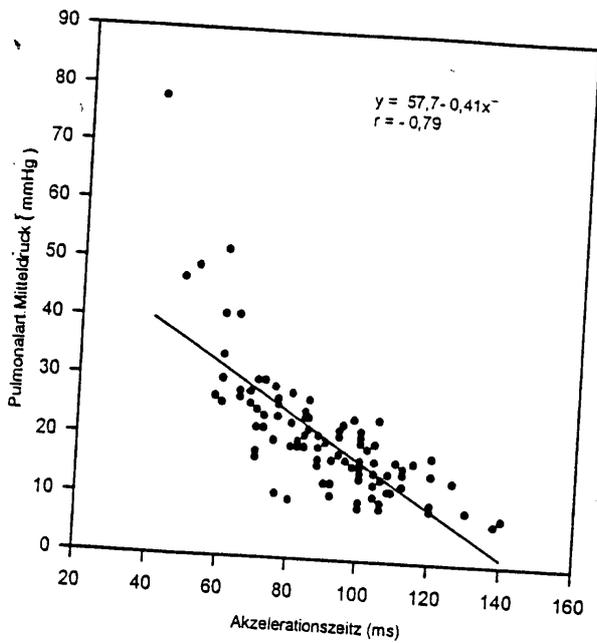


Abb. 1 Lineare Regression zwischen pulmonalarteriellem Mitteldruck und Akzelerationszeit.

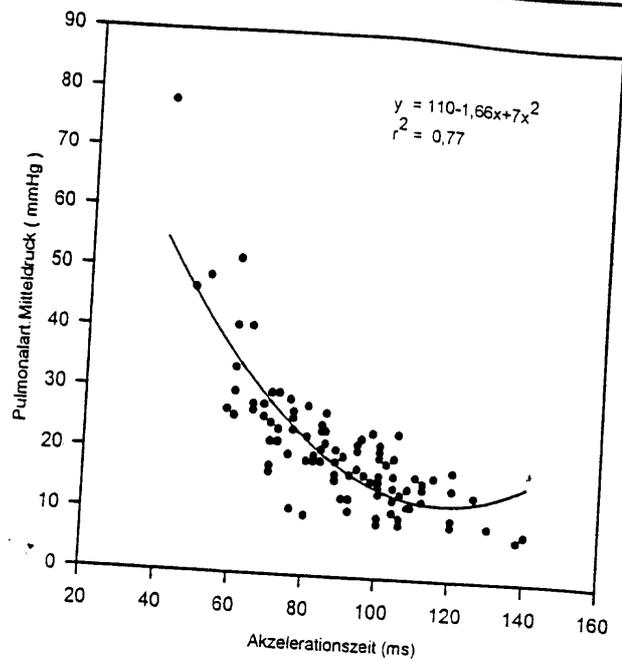


Abb. 3 Polynomiale Regression 2. Ordnung zwischen pulmonalarteriellem Mitteldruck und Akzelerationszeit.

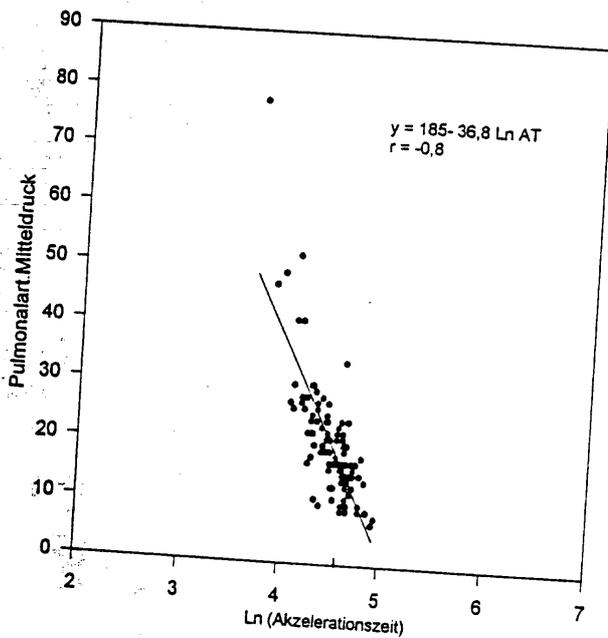


Abb. 2 Regression zwischen pulmonalarteriellem Mitteldruck und natürlichem Logarithmus der Akzelerationszeit.

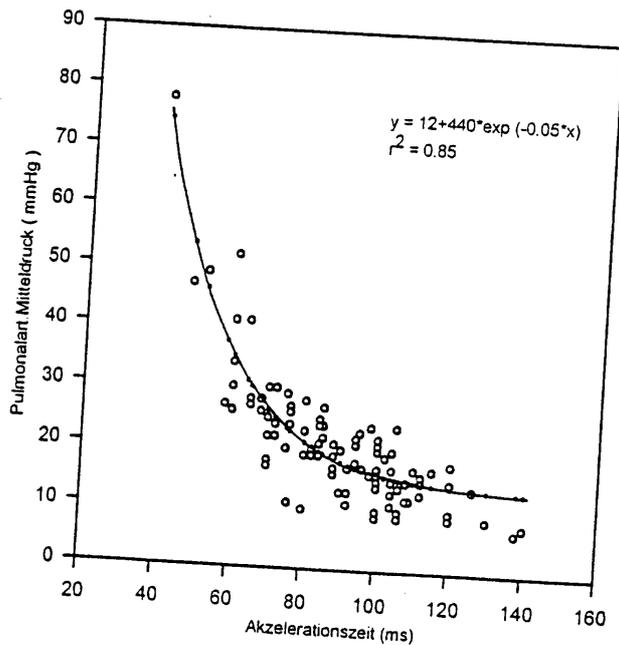


Abb. 4 Regression zwischen pulmonalarteriellem Mitteldruck und Akzelerationszeit auf der Basis eines exponentiellen Algorithmus.

pertonie und Rechtsherzfunktion herangezogen. Die in Abb. 6 gezeigte Abhängigkeit des enddiastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels vom pulmonalarteriellen Mitteldruckes zeigt eine signifikante, aber geringe Korrelation, so daß eine Vergroßerung des rechten Ventrikels allein die Diagnose „pulmonale Hypertonie“ nicht zuläßt.

Diskussion

Aufgrund der oft schlechten Schallfenster von Patienten mit pulmonologischen Erkrankungen haben wir die Akzelerationszeit im CW-Mode gemessen. Nach den in [3] untersuchten Meßorten in der A. pulmonalis unterscheiden sich die Werte kaum, wenn man nicht zu nahe der Aortenwand mißt, allerdings kann man dann nicht ohne weiteres die Akzelerationszeit zur Schweregradeinteilung der pulmonalen Hypertonie benutzen, die im PW-Mode bestimmt wurde [45]. Die Voraus-

Tab. 1 Berechnete statistische Parameter in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Regressionsverfahren.

Kor. Parameter	Standardabw. (mmHg)	Bestimmtheitsmaß (r^2)	Signifikanz
PAMP-AT (linear)	6,3	0,62	< 0,001
PAMP-AT (polynomial 2. Ordn.)	4,8	0,77	< 0,001
PAMP-AT (logarithm. (natürl.))	6,0	0,64	< 0,001
PAMP-AT (nichtl. Modell)	3,8	0,85	< 0,001
PAMP-PEP/AT (linear)	6,2	0,53	< 0,001
PAMP-PEP/AT (polynomial 2. Ordn.)	5,4	0,62	< 0,001
PAMP-AT/RVET (linear)	8,2	0,41	< 0,001
PAMP-AT/RVET (polynomial 2. Ordn.)	7,7	0,55	< 0,001
PAMP-RVEDD (linear)	8,1	0,37	< 0,001

setzung für eine genaue Bestimmung der AT ist die Registrierung eines technisch einwandfreien Geschwindigkeitsprofils. Bei schlechtem Schallfenster ist der PW-Mode nicht günstig, weil die maximale Geschwindigkeit nicht immer die größte Intensität im Spektrum aufweist.

Abb. 2 u. 3 zeigen wie sich die Korrelationen durch eine nicht-lineare Betrachtungsweise erheblich verbessern. Die Logarithmierung der Beschleunigungszeit ist im Prinzip ein Versuch, die vorhandenen Nichtlinearitäten zu kompensieren. Eine bessere Angleichung der Regressionsgerade an die gemessenen Beschleunigungszeiten zeigt die exponentielle Anpassung in Abb. 4, wo auch die Standardabweichung ein Minimum aufweist. Neben der Beschleunigungszeit ist auch die Form des pulmonalen Geschwindigkeitsprofils ein Hinweis auf eine bestehende pulmonale Hypertonie [31]. Diese Formänderungen könnten auf Reflexionen von Pulswellen im peripheren pulmonalen Kreislauf zurückzuführen sein, wenn der Widerstand vergrößert ist (wie schon für die Aorta beschrieben [10]). Solche Fragestellungen können allerdings nur gelöst werden, wenn man Daten über die elastischen Verhältnisse am Eingang des pulmonalarteriellen Systems registrieren kann [29, 35, 36].

Für das arterielle System sind bereits Impedanzmessungen nicht-invasiv mittels Doppler-Technik möglich [16, 26], während für das pulmonalarterielle System wegen der notwendigen Druckmessung zur Zeit nur invasive Verfahren in Frage kommen [9].

Ein ebenfalls wichtiger Parameter, die Wanddicke des rechten Ventrikels, fehlt in unseren Regressionsanalyse. In der parasternalen langen Achse ist sie nicht immer sicher abzugrenzen. Eine Wanddickenzunahme liegt oft im Meßfehlerbereich. Die mit dem neuen Verfahren des TDE (Tissue Doppler Echocardiography) durchgeführten Messungen der freien Hinter-

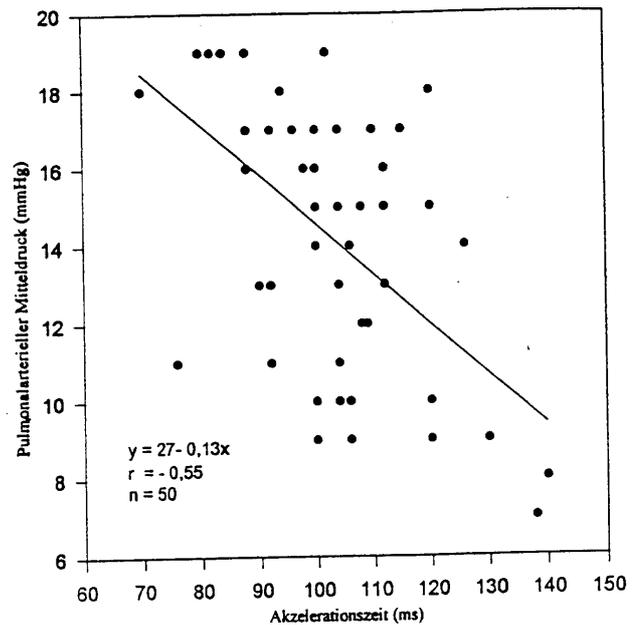


Abb. 5 Lineare Regression zwischen pulmonalarteriellen Mitteldruck und Akzelerationszeit bei Patienten mit dem Druckbereich von 0 – 19 mmHg.

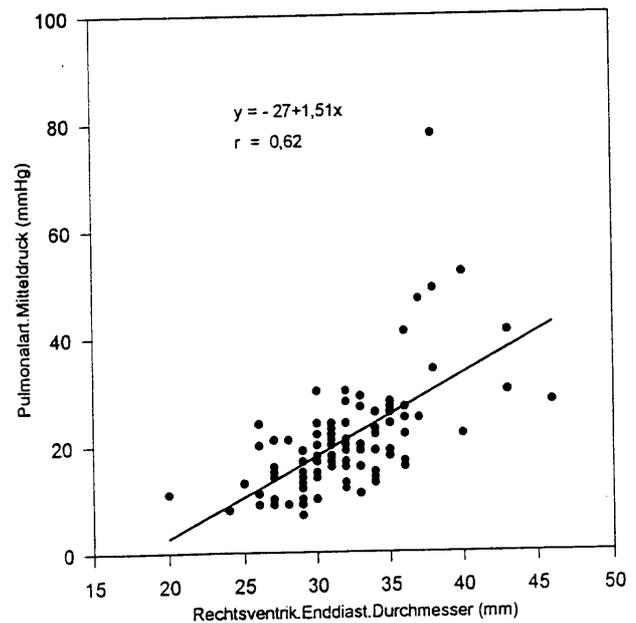


Abb. 6 Lineare Regression zwischen pulmonalarteriellen Mitteldruck und rechtsventrikulärem enddiastolischem Durchmesser.

wand des rechten Ventrikels ermöglichen wahrscheinlich eine genauere transthorakale Bestimmung [7].

Die unsichere Korrelation des rechtsventrikulären Durchmessers und des pulmonalarteriellen Mitteldruckes wird unter anderem dadurch beeinflusst, daß die Größe des rechten Ventrikels nicht allein von den pulmonalen Druckverhältnissen, sondern auch von den unterschiedlichst verursachten rechtsventrikulären Funktionsstörungen abhängig ist [11, 18, 21, 32]. Die von uns gewonnenen Ergebnisse zeigen in Übereinstim-

mung mit der Literatur [2, 19, 22, 24, 27, 34, 40, 43, 44], daß die Doppler-Echokardiographie die derzeit beste nicht-invasive Methode (ergänzt von Röntgen und EKG) zum Nachweis einer pulmonalen Hypertonie darstellt. Dabei bezieht die zweidimensionale Echokardiographie mit Doppler-Technik die Akzelerationszeit wie auch andere meßbare Parameter (Trikuspidalinsuffizienz, Nachweis einer Septumdeviation, Kollaps der VCI und Größenverhältnisse von rechtem Vorhof und Ventrikel) zur Objektivierung einer möglichen pulmonalen Hypertonie ein.

Die Messung der Geschwindigkeit des Trikuspidalregurgitationsjets mittels Doppler-Technik erlaubt bei Kenntnis bestimmter Faktoren die präzise Berechnung des rechtsventrikulären systolischen Druckes. Die Prävalenz der Trikuspidalregurgitation ist jedoch vom Schweregrad der pulmonalen Hypertonie abhängig, wobei bei weniger als 50% der Patienten ein systolischer pulmonalarterieller Druck im Bereich von 30 bis 40 mmHg zu finden ist [37]. Zusätzlich sind physiologische Trikuspidalinsuffizienzen, vor allem bei jungen Patienten nachweisbar, die keine hämodynamische Bedeutung haben [28].

Bei der Berechnung des systolischen rechtsventrikulären und des systolischen pulmonalarteriellen Druckes mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung muß beachtet werden, daß eine nicht-parallele Anlotung des Jets der Trikuspidalregurgitation und die nicht genaue Kenntnis des rechtsatrialen Druckes zu Verfälschungen führt, weil die nicht-invasive Bestimmung des rechtsatrialen Druckes mit der sonometrischen Messung des Jugularvenenpulses oder der Abschätzung aus dem Kollaps der V.c. inferior zu ungenau ist [5, 41, 46]. Unsere Erfahrungen beim Nachweis einer gesicherten Trikuspidalinsuffizienz entsprechen denen der Literatur, die insgesamt eine große Schwankungsbreite aufweist [27]. Probleme verursachen auch die oft schlechten Schallfenster der pulmologischen Patienten für den sicheren Nachweis einer relevanten Trikuspidalinsuffizienz. Allerdings scheint sich durch den Einsatz von Kontrastmitteln die Qualität des dopplerechokardiographischen Nachweises von Trikuspidalinsuffizienzen erheblich zu verbessern [13]. Da bei unseren Patienten zu 50% nur eine latente pulmonale Hypertonie nachweisbar war, haben wir die Trikuspidalinsuffizienz nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen.

Betrachtet man nur die Patienten in den unteren und grenzwertigen Druckbereichen (Abb. 6), die die Mehrheit des pulmologischen Krankengutes darstellen, so werden die Korrelationen schlechter und die Standardabweichungen größer. Sie sind in diesen Druckbereichen auch nicht durch nicht-lineare Betrachtungsweisen zu verbessern. Bei Berücksichtigung aller Druckbereiche führen sie zu einer Verringerung der Standardabweichung. Die in Tab. 1 berechneten Quotienten mit AT bringen auch keine zusätzliche Aussage zur Beurteilung der pulmonalen Hypertonie, wobei diskutiert werden muß, ob die systolischen Zeitintervalle ohne weiteres auf das pulmologische Krankengut übertragen werden können [34].

Da Doppler-Messungen in der A. pulmonalis von Kontraktilität und Compliance abhängen, müssen Fakten, wie Impedanz- und Elastizitätsmessungen sowie die Gesamtheit der nicht-linearen Einflüsse auf die pulmonale Blutströmung berücksichtigt werden. Alleinige Messungen von Impedanz und Elastizi-

tät verbessern die Aussage zur pulmonalen Hypertonie nicht wesentlich, jedoch mit Korrelation der gemessenen Doppler-Indizes kann die Standardabweichung bei der Mitteldruckbestimmung verringert werden [14, 37]. Die unterschiedlichen nicht-linearen Betrachtungsweisen lassen erkennen, daß die von der Doppler-Echokardiographie gewonnenen Geschwindigkeits- und davon abhängigen Parameter die pulmonalarteriellen Druckverhältnisse sehr gut reflektieren. Unsere spezifische exponentielle Kurvenanpassung berücksichtigt die nicht-linearen Einflußfaktoren, was sich in einer niedrigen Standardabweichung bei hohem Bestimmtheitsmaß widerspiegelt.

Die vorgestellte exponentielle Modellierung stellt ein Versuch dar, die bisherigen linearen Betrachtungsweisen zu ergänzen. Sie reduziert die Standardabweichung weiter, wobei im Grenzbereich von latenter zu manifester pulmonaler Hypertonie eine genaue Mitteldruckbestimmung allerdings auch nicht möglich ist. Jedoch sollten weitergehende Untersuchungen in Kombination der elastischen Parameter der A. pulmonalis mit dem nicht-linearen Ansatz durchgeführt werden.

Kritik der Methode

Die simultane Registrierung von PAMP und AT konnte aus untersuchungstechnischen Gründen nicht realisiert werden. Deshalb wurden die täglichen Schwankungsbreiten des pulmonalarteriellen Druckes nicht erfaßt. Die von uns aufgezeigte exponentielle Betrachtungsweise, die ein mathematisches Modell voraussetzt, ist nicht pauschal für die eigentliche Modellierung des pulmonalarteriellen Kreislaufsystems zu übernehmen.

Literatur

- 1 Althammer, G., G. Siemon: Bedeutung der Dopplerechokardiographie in der Pneumologie. Atemw.-Lungenkrkh. 17 (1991) 60-65
- 2 Althammer, G., G. Siemon: Dopplerechokardiographie bei der pulmonalen Hypertonie. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (1994) 520-524
- 3 Bibra, H. von, K. Ulm, H. Sebening, H. Blömer: Die Diagnose der pulmonalen Hypertonie mittels gepulster Dopplerkardiographie. Z. Kardiol. 76 (1987) 149-158
- 4 Brent, B. N., D. Mahler, R. A. Matthay et al.: Noninvasive diagnosis of pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: Right ventricular ejection fraction at rest. Am. J. Cardiol. 53 (1984) 1349-1353
- 5 Ensing, G. et al.: Feasibility of generating hemodynamic pressure curves from noninvasive Doppler Echocardiographic signals. J. Am. Coll. Cardiol. 23 (1994) 434-442
- 6 Bubenheimer, B., H. Roskamm: Pulmonale Hypertonie im Echokardiogramm. Herz + Gefäße 10 (1990) 224-229
- 7 Erbel, R., H. J. Nesser, J. Drozd: Assessment of right ventricular wall thickness by Tissue Doppler Echocardiography. In Atlas of Tissue Doppler Echocardiographie TDE. Steinkopf, Darmstadt (1995) 53-67
- 8 Fahrbach, H.: Ein Beitrag zur Blutgeschwindigkeitsmessung unter Anwendung des Dopplereffektes. Dissertation, Frankfurt/Main 1968
- 9 Fourie, P. R., A. R. Coetzee: Effect of compliance on a time-domain estimate of the characteristic impedance of the pulmonary artery during acute pulmonary hypertension. Med. Biol. Eng. Comput. 31 (1993) 468-478

- ¹⁰ Frantz, E. G., G. W. Henry, C. L. Lucas et al.: Characteristics of blood flow velocity in the hypertensive canine pulmonary artery. *Ultrasound. Med. Biol.* 12 (5) (1986) 379–385
- ¹¹ Grant, B. J., J. M. Canty Jr.: Effect of cardiac output on pulmonary hemodynamics. *Respir. Physiol.* 76 (1989) 303–317
- ¹² Hatle, L. B. Angelsen: Pulmonary Hypertension. In: *Doppler Ultrasound in Cardiology*. Lea & Febiger Philadelphia (1984) 252–258
- ¹³ Himmelman, R. B. et al.: Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler Echocardiography in pulmonary disease. *Circulation* 79 (1989) 863–871
- ¹⁴ Hopkins, W. E., M. S. Feinberg, B. Barzilai: Automated determination of pulmonary artery pulsatility during transesophageal echocardiography. *Am. J. Cardiol* 76 (1995) 411–414
- ¹⁵ Keller, C. A., J. Ohar, G. Ruppel et al.: Right ventricular function in patients with severe COPD evaluated for lung transplantation. *Chest* 107 (1995) 1510–1516
- ¹⁶ Kelly, R., D. Fitchett: Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: A validation and repeatability study of a new technique. *J. Am. Coll Cardiol.* 20 (1992) 952–963
- ¹⁷ Kitabatake, A., M. Inoue, M. Asao et al.: Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 68 (1983) 302–309
- ¹⁸ Lazar, J. M., A. R. Flores, D. J. Grandis et al.: Effects of chronic right ventricular pressure overload on left ventricular diastolic function. *Am. J. Cardiol.* 72 (1993) 1179–1182
- ¹⁹ Lei, M. H., J. J. Chen, Y. L. Ko, J. J. Cheng, P. Kuan, W. P. Lien: Reappraisal of evaluation of pulmonary regurgitation and estimation of pulmonary artery pressure by continuous wave Doppler echocardiography. *Cardiology* 86 (1995) 249–256
- ²⁰ Li, C. W., H. D. Cheng: A nonlinear fluid model for pulmonary blood circulation. *J. Biomechanics* 26 (1993) 653–664
- ²¹ Louie, E. K., S. Rich, S. Levitsky, B. H. Brundage: Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19 (1992) 84–90
- ²² Machraoui, A., S. von Dryander, M. Hinrichsen et al.: Two-dimensional Echocardiographic assessment of right cardiac pressure overload in patients with chronic Obstructive airway disease. *Respiration* 60 (1993) 65–73
- ²³ Macnee, W.: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 (1994) 1158–1168
- ²⁴ Matthay, R. M., A. C. Arroliga, H. P. Wiedemann et al.: Right ventricular function at rest and during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 101 (1992) 255–262
- ²⁵ Merillon, J., G. Motte, J. Fruchaud, J. Masquet, C. R. Gourgon: Evaluation of the elastic impedance of the ascending aorta in man. *Cardiovascular Research* 12 (1978) 400–406
- ²⁶ Milnor, W. R., D. H. Bergel, J. D. Bargainer: Hydraulic power associated with pulmonary blood flow and its relation to heart rate. *Circulation Res.* 19 (1996) 467–480
- ²⁷ Naeje, R., A. Torbicki: More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur. Respir. J.* 8 (1995) 1445–1449
- ²⁸ Nagel, E., M. Stuber, O. M. Hess: Importance of the right ventricle in valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 17 (1996) 828–836
- ²⁹ Nichols, W. W., M. F. O'Rourke: The pulmonary circulation. In: *Mc Donald's, M. F.: Blood Flow in Arteries*, third edition. Edward Arnold, London (1990) 381–395
- ³⁰ Niederle, P., A. Starek, V. Jezek, I. Hes: Doppler echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *COR VASA* 30 (1988) 272–278
- ³¹ Norgard, G., H. Vik-Mo: Effects of respiration on right ventricular size and function: An echocardiographic study. *Pediatr. Cardiol.* 13 (1992) 136–140
- ³² Olschewski, H., W. Seeger: Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie. *Z. Kardiol.* 83 (1994) 181–191
- ³³ Okamoto, M., K. Miyatake, N. Kinoshita et al.: Analysis of blood flow in pulmonary hypertension with the pulsed Doppler flowmeter combined with cross sectional echocardiography. *Br. Heart J.* 51 (1984) 407–415
- ³⁴ Paditz, E.: Echokardiographische Diagnostik der pulmonalen Hypertension bei chronischen Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 46 (1992) 131–140
- ³⁵ Papageorgiou, G. L., N. B. Jones: Wave reflection and hydraulic impedance in the healthy arterial system: a controversial subject. *Med. & Biol. Comput.* 26 (1988) 237–242
- ³⁶ Papageorgiou, G. L., N. B. Jones: Hydraulic input impedance measurements in physical models of the arterial wall. *J. Biomed. Eng.* 11 (1989) 471–477
- ³⁷ Pasiński, T. J., R. C. Starling, P. F. Binkley, A. C. Pearson: Echocardiographic evaluation of pulmonary artery distensibility. *Chest* 103 (1993) 1080–1083
- ³⁸ Routh, H. F., W. Gough, R. P. Williams: One dimensional computer simulation of a wave incident on randomly distributed inhomogeneities with reference to the scattering of ultrasound by blood. *Med. & Biol. Eng. Comput.* 25 (1987) 667–671
- ³⁹ Schauer, J., H. Walle: Cor pulmonale Klinik der Gegenwart. *November* (1993) 6:1–6:23
- ⁴⁰ Schiller, N. B., D. J. Sahn: Pulmonary pressure measurement by doppler and two-dimensional echocardiography in adult and pediatric populations. In: *the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*, Futura Publishing Inc., Mount Kisco NY 1992
- ⁴¹ Sajkow, D., R. C. Cowie, J. A. Bradley et al.: Validation of new pulsed doppler echocardiographic techniques for assessment of pulmonary hemodynamics. *Chest* 103 (1993) 1348–1353
- ⁴² Sümer, G., W. Petermann: Die dopplersonographische Analyse des kleinen Kreislaufs. *Pneumologie* 48 (1994) 689–698
- ⁴³ Tamarin, A., B. Torbicki, J. P. Marchandise, J. P. Laaban, M. Murgu: Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicenter study. *European Heart Journal* 12 (1991) 103–111
- ⁴⁴ Weihs, W., R. Picha, H. Schuchlenz et al.: Echokardiographische Schweregradbeurteilung des Cor pulmonale bei chronischen Lungenerkrankungen. *Wien. Klin. Wochenschr.* 107 (1995) 184–187
- ⁴⁵ Wilkenschhoff, U., I. Kruck: *Handbuch der Echokardiographie*. Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin, Wien (1995) 114–116
- ⁴⁶ Yock, P., G. Popp, R. L. Popp: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 70 (1984) 657–662

Prof. Dr. J. Schauer

Medizinische Klinik I der Universität Leipzig
Johannisallee 32
04103 Leipzig