

Diplomarbeit

**Die klinische Relevanz von belastungsinduzierten
Änderungen des pulmonal arteriellen Verschlussdruckes**

eingereicht von

Markus Henning

Mat.Nr.: 0010069

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für innere Medizin

Klinische Abteilung für Pulmonologie

unter der Anleitung von

Dr. Gabor Kovacs

sowie

Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski

Graz, im März 2012

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im März 2012

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. H. J.', written in a cursive style.

Unterschrift

Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei meinen Betreuern Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski sowie selbstverständlich OA Dr. Gabor Kovacs bedanken, der mir sein Vertrauen, ein sehr interessantes Thema, seine vollste Unterstützung bei der Bearbeitung der Diplomarbeit sowie Geduld während meiner Auslandsaufenthalte zuteil werden ließ.

Mein Dank gilt auch dem gesamten Team der Abteilung für Pulmonologie der Universitätsklinik Graz für die Unterstützung während der Datenaquirierung.

Weiters möchte ich meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Schwester sowie meiner gesamten Familie danken, die mich während meiner Studienzeit emotional und nicht zuletzt auch in finanzieller Hinsicht immer unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine verheerende Erkrankung die durch einen zunehmenden Anstieg des Gefäßwiderstandes und des Druckes in den Lungengefäßen gekennzeichnet ist und zu geringer körperlicher Belastbarkeit, Versagen des rechten Herzens und schließlich zum Tod führen kann. Der Standard für die Diagnose der pulmonalen Hypertonie (PH) ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Um frühe hämodynamische Veränderungen im kleinen Kreislauf zu erkennen, können im Rahmen dieser Rechtsherzkatheteruntersuchungen Messungen unter Belastung durchgeführt werden. Die Messungen stellen sich allerdings oft als schwierig dar, da die Durchführung von Messungen bei Rechtsherzkatheteruntersuchungen unter Belastung aufwändig, fehleranfällig und langwierig ist. Ziel muss es also sein diese Messungen, sowohl einfacher als auch genauer zu machen. Ziel dieser Diplomarbeit ist es zu untersuchen, ob von der Messung des mPAP und PAWP mit hochgelagerten Beinen, welche durch die Erhöhung des venösen Rückflusses und des durch den Frank-Starling-Mechanismus erhöhten HMV einer geringen Belastung gleichkommt, auf die hämodynamischen Veränderungen unter Ergometerbelastung geschlossen werden kann.

Methoden:

Es wurden im Rahmen einer explorativen Studie retrospektiv die Daten von Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit Messung in der Standard liegenden Position ausgewertet und auf eine Korrelation zwischen mPAP und PAWP Werten mit hochgelagerten Beinen und unter Belastung (bei 25 Watt, 50 Watt und subjektiver maximal Belastung) überprüft, außerdem wurde die Veränderung der Werte von PAWP und mPAP zwischen der liegenden Position in Ruhe und jener mit hochgelagerten Beinen (Δ Beine hoch), unter 25 Watt (Δ 25 Watt), 50 Watt (Δ 50 Watt) und unter maximaler Belastung (Δ max. Watt) verglichen und auf Korrelation überprüft.

Resultate:

N=175 Patienten wurden untersucht. Die Werte für mPAP zeigten einen Anstieg von $17,1 \pm 4,2$ mmHg in der Standard liegend Position zu $19,7 \pm 4,5$ mmHg mit hochgelagerten Beinen, $29,2 \pm 8,7$ mmHg bei 25 Watt, $33,6 \pm 9,8$ mmHg bei

50 Watt und zu $40,7 \pm 10,7$ mmHg bei maximaler Belastung. Der PAWP stieg von $7,7 \pm 3,0$ mmHg in liegender Position zu $9,4 \pm 3,1$ mmHg mit hochgelagerten Beinen, $14,8 \pm 6,8$ mmHg bei 25 Watt, $16,8 \pm 7,7$ mmHg bei 50 Watt und auf $21,4 \pm 7,7$ mmHg unter maximaler Belastung. Ebenfalls einen Anstieg zeigte das HZV von $5,0 \pm 1,3$ l/min im liegen zu $5,2 \pm 1,3$ l/min mit hochgelagerten Beinen $7,7 \pm 2,3$ l/min bei 25 Watt, $9,8 \pm 2,3$ l/min bei 50 Watt und $11,3 \pm 3,6$ l/min bei maximaler Belastung.

Bei Vergleich der Werte in liegender Position zu der Position mit hochgelagerten Beinen zeigte sich für mPAP ($p < 0,001$; $R^2 = 0,811$) und PAWP ($p < 0,001$; $R^2 = 0,737$) eine hohe Korrelation.

Für die Werte des mPAP mit hochgelagerten Beinen im Vergleich mit den Werten unter Belastung zeigte sich für 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,60$) und 50 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,57$) eine mittlere, aber für den Wert unter maximaler Belastung ($p < 0,001$; $R^2 = 0,26$) eine geringe Korrelation. Für den Vergleich der mPAP Werte in liegender Position im Vergleich zu den Werte unter Belastung zeigte sich ebenfalls für 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,62$), und 50 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,58$) eine mittlere und unter maximaler Belastung ($p < 0,001$; $R^2 = 0,26$) eine geringe Korrelation.

Wie im vorigen Absatz ersichtlich, zeigten die Werte in liegender Position sogar eine geringfügig höhere Korrelation als jene mit hochgelagerten Beinen.

Bei Vergleich der PAWP Werte mit hochgelagerten Beinen mit jenen unter Belastung zeigte sich für 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,48$), 50 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,33$) und maximale Belastung ($p < 0,001$; $R^2 = 0,22$) eine geringe Korrelation.

Für die PAWP Werte in liegender Position im Vergleich zu den Werten unter Belastung zeigten für 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,48$), 50 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,33$) und die Werte unter maximaler Belastung ($p < 0,001$; $R^2 = 0,25$) eine geringe Korrelation. Ähnlich wie bei den mPAP Werten zeigte sich hier keine höhere Korrelation mit hochgelagerten Beinen.

Wenn nicht die Absolutwerte, sondern die Änderung des mPAP oder PAWP von liegender Position zu der Position mit hochgelagerten Beinen (Δ Beine hoch) mit den absoluten Belastungswerten oder der Änderung zwischen liegenden und

Belastungswerten (Δ 25W, Δ 50W, Δ max. Watt) verglichen wurde, zeigten die untersuchten Werte keine signifikante Korrelation.

Conclusio:

Die Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit hochgelagerten Beinen und der Veränderung der Werte zwischen liegender und "Beine hoch" Position, lassen keinen Rückschluss auf die Werte von mPAP und PAWP unter Belastung zu.

Die Rechtsherzkatherteruntersuchung unter Belastung kann durch die Untersuchung mit hochgelagerten Beinen somit nicht ersetzt werden.

Abstract

Background:

Pulmonal Hypertension (PH) is a devastating disease which is characterized by an increase of the resistance and pressure of the pulmonary vessels and leads to decreased exercise capacity, impaired right ventricular function and eventually death. The standard for the diagnosis of pulmonary hypertension is right heart catheterization. To be able to recognize early hemodynamic changes in the small circulation measurements under exercise can be taken in the course of a right heart catheterization. Those measurements under exercise often turn out to be problematic, as they are hard to perform, error prone and time consuming. The goal has to be to make those measurements easier to perform and more exact. The goal of this thesis is to analyze whether a measurement of mPAP and PAWP with elevated legs, which through the venous backflow and the HMV which is elevated due to the Frank-Starling mechanism, is indicative of a measurement under light exercise.

Methods:

Within the scope of an explorative study we looked retrospectively at the data of right heart catheterizations with measurements in the standard lying position and looked for a correlation between the measurement with elevated legs and under exercise (at 25 Watt, 50 Watt and the subjective maximum load). We also compared the change of mPAP and PAWP from the lying position to the position with elevated legs (Δ Beine hoch), 25 Watt (Δ 25 Watt), 50 Watt (Δ 50 Watt) and with the maximum load (Δ max. Watt) and looked for correlation.

Results:

Data from N=175 patients was examined. The values for mPAP showed an increase from $17,1 \pm 4,2$ mmHg in the standard lying position to $19,7 \pm 4,5$ mmHg with elevated legs, $29,2 \pm 8,7$ mmHg with a load of 25 Watt, $33,6 \pm 9,8$ mmHg under 50 Watt and $40,7 \pm 10,7$ mmHg under maximum load. The PAWP increased from $7,7 \pm 3,0$ mmHg in lying position to $9,4 \pm 3,1$ mmHg with elevated legs, $14,8 \pm 6,8$ mmHg under 25 Watt, $16,8 \pm 7,7$ mmHg under 50 Watt and $21,4 \pm 7,7$ mmHg under maximum load. The HMV also showed an increase from $5,0 \pm 1,3$ l/min in lying position to $5,2 \pm 1,4$ l/min with elevated legs, $7,7 \pm 2,3$ l/min

under 25 Watt, $9,8 \pm 2,7$ l/min under 50 Watt and $11,3 \pm 3,6$ l/min under maximum load.

When comparing the results in lying position and in the position with elevated legs for mPAP ($p < 0,001$; $R^2 = 0,811$) and PAWP ($p < 0,001$; $R^2 = 0,737$) a high correlation was found.

For mPAP with elevated legs compared to the results under exercise we found a medium correlation for 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,60$) and 50 Watt ($P < 0,001$; $R^2 = 0,57$), but only a small correlation for the test under maximum load ($p < 0,001$; $R^2 = 0,26$). When comparing the results for mPAP in lying position with the ones under exercise, we also found a medium correlation for 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,62$), and 50 Watt ($P < 0,001$; $R^2 = 0,58$) and a small correlation ($p < 0,001$; $R^2 = 0,26$) under maximum load. As you can see the results in the lying position compared with the ones under exercise actually showed a slightly higher correlation than the elevated legs results compared with the ones under exercise.

When comparing the PAWP results with elevated legs and the results under exercise we found a small correlation for 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,48$), 50 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,33$) and under maximum load ($p < 0,001$; $R^2 = 0,22$).

For the comparison of the PAWP results in lying position with the results under exercise we found a small correlation for 25 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,48$), 50 Watt ($p < 0,001$; $R^2 = 0,33$) and under maximum exercise ($p < 0,001$; $R^2 = 0,25$). Similar to the results for the mPAP we couldn't show a higher correlation for the results with elevated legs.

If we didn't look at the absolute values, but the changes of mPAP or PAWP from the lying position to the position with elevated legs (Δ Beine hoch) compared to the absolute results under exercise or to the change from the lying position to the ones under exercise (Δ 25W, Δ 50W, Δ max. Watt), we couldn't show any significant correlations.

Conclusion:

The results from the right heart catheterizations with elevated legs, as well as the change from the standard lying position to the position with elevated legs, didn't show any correlation to the measurements under exercise.

So the conclusion must be that the right heart catheterization with elevated legs cannot replace the measurements under exercise.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Pulmonale Hypertonie.....	2
2.1 Definition.....	2
2.2 Klassifikation, Pathologie und Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie.....	3
2.2.1 PAH (Gruppe 1).....	4
2.2.2 PVOD (Gruppe 1').....	5
2.2.3 Pulmonale Hypertension infolge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2).....	6
2.2.4 Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen oder Hypoxie (Gruppe 3).....	7
2.2.5 CTEPH (Gruppe 4).....	7
2.2.6 Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus (Gruppe 5).....	8
2.3 Klinik und Diagnostik.....	9
2.3.1 Symptome.....	9
2.3.2 Körperliche Untersuchung.....	9
2.3.3 Diagnostischer Algorithmus	10
2.3.4 Diagnostische Untersuchungen.....	11
Elektrokardiogramm (EKG).....	11
Thoraxröntgen.....	11
Lungenfunktionsdiagnostik.....	12
Transthorakale Echokardiographie (TTE).....	12
CT.....	14
Ventilations/ Perfusions Scan.....	14
Oberbauchsonographie.....	14
Labortests.....	15
Polysomnographie.....	15
2.4 Prognose und Schweregrad.....	16
2.4.1 Körperliche Belastbarkeit.....	17
6 Minuten-Gehtest.....	17
Spiroergometrie.....	17
2.4.2 Biochemische Marker.....	18
Harnsäure.....	18
NT-proBNP.....	18
Troponin T und Troponin I.....	19
2.5 Rechtsherzkatheter.....	20
2.5.1 Methodik.....	20
Anlage des Katheters.....	20
Durchführung der Messungen.....	21
Rechtsherzkatheter in PAH.....	23
Methoden der HZV Messung.....	23
Herzzeitvolumen nach dem Fickschen Prinzip.....	23
Thermodilutionsverfahren.....	24
2.5.2 Vasoreagibilitätstest.....	24
2.6 Therapie.....	26
2.6.1 Allgemeine Maßnahmen.....	26
Psychologische Betreuung	26

körperliche Aktivität und Physiotherapie.....	26
Schwangerschaft.....	26
Reisen.....	27
Infektionsprävention.....	27
Elektive chirurgische Eingriffe.....	27
2.6.2 Gezielte medikamentöse Therapie der PAH.....	28
Prostanoide.....	28
Epoprostenol.....	29
Iloprost.....	29
Treprostinil.....	29
Calcium Kanal Blocker	30
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.....	31
Bosentan.....	31
Ambrisentan.....	31
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren.....	32
Sildenafil.....	32
Tadalafil.....	32
Vardenafil.....	32
Kombinationstherapie.....	32
2.6.3 Supportive Therapie.....	33
Orale Antikoagulantien	33
Diuretika.....	33
Spironolacton.....	33
Sauerstofftherapie.....	33
2.6.4 Therapie-Algorithmus	34
2.7 Therapie der PVOD und PCH (Gruppe 1´).....	35
2.8 Therapie der PH infolge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2).....	35
2.9 Therapie der PH infolge von Lungenerkrankungen oder Hypoxie (Gruppe 3).....	36
2.10 Therapie chronische thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (Gruppe 4).....	37
3 Material und Methoden.....	39
3.1 Studienziel.....	39
3.2 Studienablauf.....	39
3.3 Studienteilnehmer.....	39
3.3.1 Einschlusskriterien.....	39
3.3.2 Ausschlusskriterien.....	39
3.3.3 Untersuchungsmethoden.....	40
3.4 Statistische Auswertung.....	40
4 Studienergebnisse.....	41
4.1.1 Patientendaten.....	41
Veränderung von mPAP, PAWP und HZV	42
PAWP und mPAP Werte liegend vs. Beine hoch.....	42
mPAP Werte Bein hoch vs. Belastung.....	43
mPAP liegend vs. mPAP Belastung.....	44
PAWP Beine hoch vs. PAWP Belastung.....	45
PAWP liegend vs. PAWP Belastung.....	46
mPAP Δ Beine hoch vs. Belastung.....	47
Werte PAWP Δ Beine hoch vs. Belastung.....	48
Werte mPAP Δ Beine hoch vs. mPAP Δ Belastung.....	49
PAWP Δ Beine hoch vs. PAWP Δ Belastung.....	50

5 Diskussion.....	52
6 Literaturverzeichnis.....	53
7 Anhang.....	60
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	60
7.2 Tabellenverzeichnis.....	61

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit mehrheitlich die männliche Geschlechtsform verwendet. Jedoch sind selbstverständlich sowohl weibliche als auch männliche Formen gleichermaßen gemeint.

Glossar und Abkürzungen

ALK-1	Activin Receptor-like Kinase-1
BMPR-2	Bone Morphogenetic Protein Receptor-2
CCB	Calzium Kanal Blocker
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSR	Cheyne-Stokes Atmung
CTA	CT-Angiographie
CTEPH	Chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie
DLCO	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
HF	Herzfrequenz
hPAH	hereditäre pulmonale Hypertonie
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herz/Zeit Volumen
iPAH	idiopathische pulmonale Hypertonie
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
OSA	obstruktive Schlaf-Apnoe
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	pulmonalarterieller Druckkurve
PAWP	pulmonary artery wedge pressure (pulmonalarterieller Verschlussdruck)
PH	pulmonale Hypertonie
PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	pulmonaler Gefässwiderstand
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	systemischer arterieller Druck
SDB	Sleep-Disordered Breathing (schlafbezogene Atmungsstörungen)
SLE	systemischer Lupus Erythematoses
TPG	transpulmonaler Gradient
TTCW	Time to Clinical Worsening

1 Einleitung

Der Standard für die Diagnose der pulmonalen Hypertonie (PH) ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung, in welcher ein sogenannter Swan-Ganz Katheter, durch die Vena Jugularis interna und durch das Herz in die Lungenarterie eingeführt wird. Dieses Verfahren wird in der Regel am Patienten in Ruhe durchgeführt. Bei Patienten mit frühen Formen der PH, welche durch eine Erhöhung des pulmonalen Druckes unter Belastung charakterisiert sein können, werden im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung zusätzlich Messungen unter Ergometerbelastung durchgeführt. Dies ermöglicht Einblicke in die Quelle der Beschwerden und einer Differenzierung ob die Ursache von einer Erkrankung des Herzens, der Lunge oder einer Kombination aus beidem ausgeht. Die Messung der relevanten Parameter stellt sich allerdings oft als schwierig dar da die Durchführung von Messungen bei Rechtsherzkatheteruntersuchungen unter Ergometerbelastung aufwändig, fehleranfällig und langwierig ist und einfachere, schnellere und genauere Alternativen notwendig wären.

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Bedeutung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) und des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes ("pulmonary artery wedge pressure" - PAWP) bei Rechtsherzkathetermessungen in Ruhe, in Ruhe mit hochgelagerten Beinen und unter Ergometerbelastung.

Als Arbeitshypothese für diese Studie wurde aufgestellt, dass die hämodynamischen Veränderungen, welche unter Ergometerbelastung auftreten, mit den, in Ruhe mit hochgelagerten Beinen gemessenen hämodynamischen Veränderungen, korrelieren.

2 Pulmonale Hypertonie

2.1 Definition

Pulmonale Hypertonie (PH) ist ein hämodynamischer und pathophysiologischer Zustand der in vielen verschiedenen Krankheitsbildern vorkommen kann.[1]

Pulmonale Hypertonie wird definiert als ein Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) $\geq 25\text{mmHg}$ in Ruhe, festgestellt mittels Rechtsherzkatheter.[1] Der Normalwert des mittleren pulmonal arteriellen Druckes in Ruhe liegt bei $14\pm 3\text{mmHg}$ mit einer Obergrenze von 20mmHg . [2] Die Bedeutung von mPAP Werten zwischen 21 und 24mmHg ist noch unklar, diese Fälle von "Borderline-PH" bedürfen weiterer Abklärung und epidemiologischer Studien.

Unter Belastung wurde PH als ein mPAP Wert über 30mmHg definiert. Dieser Wert wird jedoch durch die Datenlage nicht in jeder Altersgruppe und jeder Belastungsstufe unterstützt, daher kann zur gegebenen Zeit keine eindeutige Definition von PH unter Belastung gegeben werden.[2][3]

2.2 Klassifikation, Pathologie und Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie

Die aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie wurde beim vierten Welt Symposium zur pulmonalen Hypertonie 2008 in Dana Point, Kalifornien beschlossen und stellt eine Weiterentwicklung der Evian-Venice Klassifikation von 2003 dar.[1][4]

Tabelle 1: Aktualisierte klinische Klassifikation der PH (Dana Point 2008)[1]

1 Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1 idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (iPAH)
- 1.2 hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie (hPAH)
 - 1.2.1 BMPR-2 Mutationen**
 - 1.2.2 ALK-1*, Endoglin Mutationen (mit oder ohne hereditäre hämorrhagische Telangiectasie)
- 1.3 Medikamenten oder Toxin induzierte PAH
- 1.4 assoziierte PAH (APAH) - assoziiert mit:
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2 HIV Infektionen
 - 1.4.3 portaler Hypertonie
 - 1.4.4 angeborenen Herzfehlern
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1.4.6 chronisch hämolytischer Anämie
 - 1.4.7 persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
- 1 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2 Pulmonale Hypertension infolge Linksherzerkrankungen

- 2.1 systolische Dysfunktion
- 2.2 diastolische Dysfunktion
- 2.3 valvuläre Erkrankung

3 pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen oder Hypoxie

- 3.1 chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- 3.2 interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 andere Lungenerkrankungen mit gemischt obstruktivem/restriktivem Muster
- 3.4 schlafbezogene Atemstörungen
- 3.5 alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6 chronischer Aufenthalt in großen Höhen
- 3.7 Fehlentwicklungen

4 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5 Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
- 5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse

*ALK-1= activin receptor-like kinase 1 gene;

**BMPR2 = bone morphogenic protein receptortype-2

Die "normale" pulmonale Arterie ist eine elastische Struktur mit relativ wenig Muskelfasern was dem pulmonalen Gefäßbett erlaubt als high-flow, Niederdruck-Kreislauf mit hohem Durchfluss bei geringem Druck zu fungieren.[5] Die genauen pathophysiologischen Vorgänge die zu den bei PH beobachteten Veränderung führen sind noch immer unbekannt, auch wenn anerkannt ist, dass PH mehrere pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen. Der Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) wird mit verschiedenen Mechanismen wie Vasokonstriktion, Entzündung, proliferativem und obstruktivem Umbau der Gefäßwand und Thrombose in Verbindung gebracht. Exzessive Vasokonstriktion führt zu Fehlern in Funktion und Bildung von Kalium-Kanälen in glatten Muskelzellen und zu endothelialer Dysfunktion. Endotheliale Dysfunktion führt zu verminderter Produktion von vasodilatatorischen und antiproliferativen Substanzen wie NO oder Prostazyklin und andererseits zu einem Übergewicht von Vasokonstriktoren wie A_2 oder Endothelin-1. Diese Anomalien erzeugen einen erhöhten Gefäßtonus und erhöhte proliferative Umbautätigkeit in den pulmonalen Gefäßen durch glatte Muskelzellen und Fibroblasten. Zusätzlich wird in der Adventitia vermehrt extrazelluläre Matrix produziert.[1] Die verschiedenen Gruppen der pulmonalen Hypertonie werden durch verschiedene pathologische und pathophysiologische Eigenschaften gekennzeichnet.

2.2.1 PAH (Gruppe 1)

Bei der PAH sind vor allem die Lungenarterien betroffen sie ist durch pathologische Läsionen besonders der distalen Pulmonalarterien (<500 μm) gekennzeichnet. Diese zeichnen sich durch Mediahypertrophie, Intimaproliferation, und fibrotische Veränderungen (exzentrisch oder konzentrisch), Adventitia-verbreiterung, perivaskuläre inflammatorische Infiltrate aus sowie durch komplexe und thrombotische Läsionen. Die pulmonalen Venen sind klassischerweise unbeeinflusst.[4]

Die Schätzungen für die Prävalenz der PAH liegen zwischen 15 und 50/Million Bevölkerung. Die Schätzungen bezüglich der Inzidenz der PAH liegen bei 2.4 Fällen/Million Bevölkerung/Jahr.[6]

Die erste Untergruppe der PAH, die idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (iPAH), zeigt, im schottischen Register, eine Prävalenz von 5.9 Fällen/Million Bevölkerung/Jahr.[6]

Bei der zweiten Untergruppe der PAH, der hereditären PAH (hPAH), die im familiären Kontext auftritt, werden in mindestens 70% der Fälle Mutationen des bone morphogenetic protein receptor-2 (BMPR-2) festgestellt.[7][8] Mutationen dieses Gens können auch in 11-40% der spontan aufgetretenen Fälle von PAH gefunden werden. Die Mutation des BMPR-2 Gens stellt damit den größten genetischen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung einer PAH dar. [9] Das BMPR-2 Gen codiert, wie der Name schon sagt, für den BMP Rezeptor-2 der, neben anderen biologischen Aufgaben, in die Kontrolle der vaskulären Zellproliferation eingebunden ist.[1] Mutationen in Genen anderer Rezeptoren für diese Substanzen, wie activin receptor-like Kinase-1 (ALK-1) oder Endoglin werden in vielen PAH Patienten mit familiärer oder persönlicher Vorgeschichte mit hereditärer hämorrhagischer Telangiektasie gefunden.[10]

Eine weitere Subform der PAH stellt die assoziierte PAH (APAH) dar, diese kann assoziiert sein mit:

- Bindegewebserkrankungen
- HIV Infektionen
- portaler Hypertonie
- angeborenen Herzfehlern
- Schistosomiasis
- chronisch hämolytischer Anämie
- persistierender pulmonaler Hypertonie bei Neugeborenen

2.2.2 PVOD (Gruppe 1')

Bei PVOD (pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung) zeigen sich okklusive fibrotische Läsionen in den septalen und präseptalen Venen, ödematöse Veränderungen der Lunge, okkulte alveoläre Hämorrhagien, Schwellung von Lymphgefäßen und Lymphknoten sowie entzündliche Infiltrate. In den distalen pulmonalen Arterien findet sich häufig Mediahypertrophie und eine Fibrosierung der Intima.[4]

2.2.3 Pulmonale Hypertension infolge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2)

In der Gruppe der durch Linksherzerkrankungen verursachten PH liegt der Ort der Veränderungen primär in den Pulmonalvenen während die Pulmonalarterien erst sekundär betroffen sind. Die pathologischen Veränderungen werden durch erweiterte und verdickte pulmonale Venen, kapilläre Dilatation, interstitielle Ödeme, alveoläre Hämorrhagien und Vergrößerung der Lymphgefäße und Lymphknoten gekennzeichnet. Auch hier können in den distalen pulmonalen Arterien Mediahypertrophie und Intimafibrosierung auftreten.[1] Die Mechanismen die zu einer Erhöhung des pulmonal arteriellen Druckes (PAP) führen können sind vielfältig. Kommt es aufgrund einer Linksherzerkrankung zu einem Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks bzw. des pulmonal kapillären Verschlussdrucks, so steigt das pulmonal vaskuläre Druckniveau, um einen ausreichenden Druckgradienten aufrecht zu erhalten, der eine Füllung des linken Ventrikels gegen den erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck ermöglicht. Der erhöhte Widerstand der Pulmonalarterien dient als Schutzmechanismus gegen eine erhöhte Wassereinlagerung in der Lunge (protektive pulmonale Vasokonstriktion). Resultiert die pulmonale Druckerhöhung aus einem rein passiven Rückstau in die Lungenstrombahn, so ist der transpulmonale Gradient (TPG) normal ($<12\text{mmHg}$). Jedoch kann es als Folge der pulmonalen Stauung zu reaktiven Veränderungen der Lungengefäße kommen, so dass der pulmonal arterielle Druck stärker ansteigt als der pulmonal kapilläre Verschlussdruck. Dies geht mit einer Erhöhung des transpulmonalen Gradienten auf $> 12\text{ mm Hg}$ sowie mit einem erhöhten pulmonal vaskulären Widerstand einher. Bei der reaktiven PH resultiert der Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstands aus einer überproportionalen Erhöhung des Vasotonus der pulmonalen Arterien und/oder aus fixierten strukturellen, obstruierenden Remodeling Prozessen der pulmonalen Widerstandsgefäße.[11] Bis zu 60% der Patienten mit schwerer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und bis zu 70% der Patienten mit isolierter linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion präsentieren zusätzlich eine PH.[12] Bei Patienten mit chronischen Herzfehlern oder linksseitigen Klappenerkrankungen steigt die Prävalenz der PH mit der Schwere

der Erkrankung.[1] Obwohl anlagebedingte Faktoren in dieser Gruppe eine Rolle spielen, konnten bisher keine spezifischen genetischen Veränderungen in Verbindung mit PH der Gruppe 2 identifiziert werden. [13]

2.2.4 Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen oder Hypoxie (Gruppe 3)

Bei durch Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie verursachter PH (Gruppe 3) stehen die Veränderungen in Zusammenhang mit der primären Lungenerkrankung. Zusätzlich zu einer Mediahypertrophie und obstruktiver Intimaproliferation in emphysematischen oder fibrotischen Bereichen kann auch die Gefäßarchitektur zerstört sein.[1] Die pathophysiologischen Veränderungen in dieser Gruppe sind vielfältig und beinhalten Vasokonstriktion infolge von Hypoxie, mechanische Belastung von überblähten Lungen, Verlust von Kapillargefäßen, entzündliche Prozesse und toxische Effekte von Zigarettenrauch. Es gibt auch Hinweise auf ein gestörtes Vasokonstriktor-Vasodilatator Gleichgewicht. Bei Patienten dieser Gruppe scheinen Serotonin-Genpolymorphismen für die Schwere der PH bei hypoxämischen Patienten mit COPD eine Rolle zu spielen, wie eine Studie aus Frankreich zeigt[14]. In fortgeschrittener COPD liegt die Prävalenz von PH über 50%, die Schwere der PH ist aber meistens nur moderat.[15]

2.2.5 CTEPH (Gruppe 4)

Der wichtigste pathophysiologische Prozeß bei CTEPH (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) ist die Nicht-Auflösung von akuten embolischen Gebilden, die später fibrotisch umgebaut werden, was zu mechanischen Obstruktionen der pulmonalen Arterien führt. CTEPH präsentiert sich mit pathologischen Läsionen die charakterisiert sind durch organisierte Thromben, die sich eng an die arterielle Mediaschicht der pulmonalen elastischen Arterien anlegt und die normale Intima verdrängt. Diese Thromben könne das Lumen komplett verschließen oder unterschiedliche Grade von Stenosen erzeugen.[16] In den nicht okkludierten Abschnitten kann eine Artheriopathie, nicht unterscheidbar zu der bei PAH, auftreten.[17] Kollaterale Blutgefäße können in die okkludierten Areale einwachsen und diese zumindest teilweise wieder

reperfundieren. Der Grund für die Bildung und der fehlende Abbau der Thromben könnte in Störungen der Gerinnungskaskade, der endothelialen Zellen oder der Thrombozyten liegen sie alle interagieren im Gerinnungsprozeß.[18] In den meisten Fällen bleibt unklar ob die Thrombozyten Dysfunktion eine Ursache oder Folge der Krankheit ist. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte in 39% der Patienten eine Erhöhung von Faktor VIII einem Faktor der sowohl in der primären wie auch der sekundären Gerinnung eine Rolle spielt. Es konnte keine Störung der Fibrinolyse festgestellt werden. Die Läsionen die denen bei PAH gleichen dürften auf Faktoren wie Druck, Entzündung, Scherkräfte oder die Freisetzung von Zytokinen zurückzuführen sein.[1] Neue Studien legen die Vermutung nahe das die Prävalenz bei Patienten mit chronisch thromboembolische pulmonaler Hypertonie (CTEPH) nach pulmonaler Embolie (PAE) 1-3.8% beträgt.[19] Für PH bei CTEPH wurden bisher keine spezifischen genetischen Mutationen festgestellt.

2.2.6 Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus (Gruppe 5)

Die Gruppe der PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus, präsentiert sich sehr heterogen und inkludiert zahlreiche verschiedene pathophysiologische und pathologische Bilder und Veränderungen.[1] Für PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus gibt es, aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe, keine ausreichenden epidemiologischen Daten.

2.3 Klinik und Diagnostik

Das stellen einer Diagnose, bei einem Patienten mit Verdacht auf PH, erfordert verschiedenste Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose, zur Festlegung der klinischen Gruppe der PH sowie deren hämodynamischen und klinischen Schweregrad.[20]

2.3.1 Symptome

Die Symptome der pulmonalen Hypertonie sind im allgemeinen eher unspezifisch, zu den häufigsten zählen[21]:

- Belastungsdyspnoe
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Thoraxschmerz

sowie in fortgeschrittenen Stadien[21]:

- Synkopen
- Ödeme
- Zunahme des Bauchumfangs

Ein Auftreten dieser Symptome im Ruhezustand ist nur in sehr weit fortgeschrittenen Stadien von PH bekannt.

PAH sollte als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden bei Dyspnoe unter körperlicher Belastung, Synkopen, Angina Pectoris und fortschreitender Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit vor allem in Patienten ohne offensichtliche Risikofaktoren wie familiärer Belastung, kardiovaskulären oder pulmonalen Grunderkrankungen[1].

2.3.2 Körperliche Untersuchung

Zu den bei einer körperlichen Untersuchung möglicherweise auftretenden Symptomen zählen linksparasternale Pulsationen, eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des II. Herztons, ein pansystolisches Herzgeräusch bei Trikuspidalinsuffizienz, ein diastolisches Herzgeräusch bei Pulmonalisinsuffizienz oder ein rechtsventrikulärer III. Herzton. Gestaute Jugularisvenen, Hepatomegalie, periphere Ödeme, Aszites und kühle Extremitäten sind charakteristisch für Patienten in fortgeschrittenen Stadien.[5] Die Auskultation der Lungen ergibt normalerweise keinen pathologischen Befund. Bei der körperlichen Untersuchung

zeigen sich oft Hinweise auf die der PH zugrundeliegende Grunderkrankung. Bei Sklerodermie zeigen sich Teleangiektasien, Sklerodaktylie und Ulzerationen der Finger. Ein Raynaud-Phänomen kann auf eine systemische-Sklerose als Grunderkrankung einer PH hinweisen. Inspiratorische Rasselgeräusche wiederum legen eine interstitielle Lungenerkrankung nahe. Spider Naevi, Hodenatrophie und Palmarerytheme weisen auf eine Lebererkrankung hin. Hämoptysen kommen insbesondere bei angeborenen Herzfehlern mit Eisenmenger und PH vor. [20]

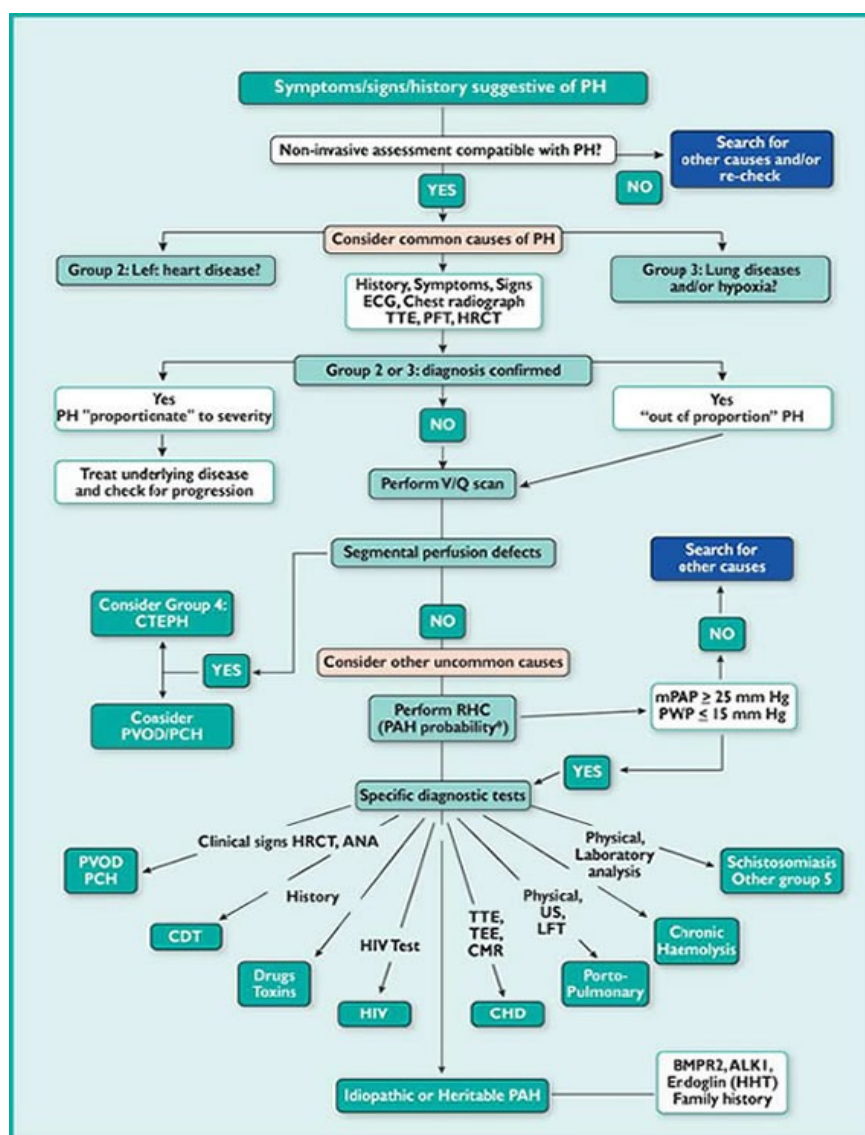


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer PH[1]

2.3.3 Diagnostischer Algorithmus

Abbildung 1 zeigt den diagnostischen Algorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie. Der diagnostische Prozess beginnt mit der

Identifikation oder dem Ausschluss der häufigeren klinischen Gruppen (Gruppe 2 - Linksherzerkrankungen und Gruppe 3 Erkrankungen der Lunge) mittels EKG, Lungenfunktionstest, Thorax Röntgen, TTE, Thorax CT und natürlich einer gründlichen Anamnese. Eine CTEPH kann mittels einer negativen Ventilations-/Perfusionsszintigraphie ausgeschlossen werden.[1] Nach Ausschluss dieser kann die Diagnose PAH gestellt werden und mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung zwischen den verschiedenen Subtypen in Gruppe 1 (PAH) sowie den seltenen Formen der Gruppe 5 (PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus) differenziert werden.[1].

2.3.4 Diagnostische Untersuchungen

2.3.4.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Eine Untersuchung mittels Elektrokardiogramm kann Hinweise auf eine PH liefern wenn folgende Zeichen vorliegen[20]:

- p- pulmonale
- rechtsventrikuläre-Hypertrophie
- Erregungsrückbildungsstörungen über Vorderwand- und Inferioren-Ableitungen
- Rechtsschenkelblock

In 87% der Patienten mit idiopathischer PAH zeigt das EKG eine Rechtsventrikuläre Hypertrophie und eine Rechtslagedeviation in 79% der Fälle. [21] Das EKG hat zu geringe Sensitivität (55%) und Spezifität (70%) um als Screening-Methode für die Detektion von PH zu dienen. Deshalb hat das fehlen der oben genannten Zeichen im EKG keine Aussagekraft bezüglich dem Ausschluss einer PH oder schwerer hämodynamischer Störungen. Ventrikuläre Arrhythmien sind in PH selten. Supraventrikuläre-Arrhythmien können in fortgeschrittenen Stadien vorkommen und gehen meist mit einer klinischen Verschlechterung einher.[20][22] Patienten mit leichter PH haben häufig ein unauffälliges EKG.[1]

2.3.4.2 Thoraxröntgen

Thoraxröntgen sind bei Patienten mit PAH zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 90% der Fälle pathologisch.[21] Zu den häufigsten Befunden gehören dilatierte zentrale Pulmonalarterien und ein vergrößertes Pulmonalis Segment. Eine

Erweiterung von rechtem Vorhof und Ventrikel ist durch die verlängerte retrosternale Kontaktfläche des Herzens in der seitlichen Ansicht erkennbar. Eine Untersuchung mittels Thoraxröntgen kann helfen eine PH infolge Lungen-erkrankungen (Gruppe 3) oder Linksherzerkrankung (Gruppe 2) abzuklären. Die Schwere der PH korreliert in keiner Weise mit der Schwere der Veränderungen auf dem Thoraxröntgen.[1] Auch wenn zum Zeitpunkt der Diagnose einer PH meist Veränderungen zu sehen sind, schließt ein normales Thoraxröntgen eine PH nicht aus.[20]

2.3.4.3 Lungenfunktionsdiagnostik

Mittels der Lungenfunktionsdiagnostik kann man der PH zugrundeliegende Atemwegs- und Lungenparenchym Erkrankungen identifizieren. Bei Patienten mit PAH zeigt sich meist ein Kollaps der peripheren Atemwege sowie eine verminderte Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO), typischerweise im Bereich von 40-80% des Normbereichs. Ein vermindertes Lungenvolumen und vermindertes DLCO können ein Hinweis auf eine interstitielle Lungenerkrankung sein.[1] Normale Lungenfunktionswerte können selbst bei schwerer pulmonaler Hypertonie vorkommen.[20]

2.3.4.4 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die Transthorakale Echokardiographie, ermöglicht die Untersuchung von Parametern die mit der Hämodynamik des rechten Herzens korrelieren, wie zum Beispiel dem pulmonal arteriellen Druck (PAP). Sie sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf PH durchgeführt werden. Die Abschätzung des PAP basiert auf der Messung der maximalen Trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit (TRG) und der vereinfachten Bernoulli-Gleichung.[1]

$$\text{systolischer pulmonal arterieller Druck (PASP)} = 4x (\text{TRG})^2 + \text{rechtsatrialer Druck}$$

Der Druck im rechten Vorhof wird über die Weite und Atemvariabilität der Vena Cava inferior geschätzt und wird meist mit 5 bis 15mmHg angenommen. Theoretisch kann der mPAP aus dem systolischen pulmonal arteriellen Druck errechnet werden[20]:

$$\text{Mittlerer pulmonal arterieller Druck} = 0,61 x \text{PASP} + 2 \text{ mm Hg}[23]$$

Die rechnerische Ermittlung des mPAP ersetzt allerdings nicht die Ermittlung des Wertes via Rechtsherzkatheteruntersuchung. Zudem liefert die Echokardiographie

wichtige Hinweise auf mögliche Ursachen einer PH wie angeborenen Herzfehlern, Shuntvitien oder linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, wobei die Genauigkeit der Ergebnisse variiert. Tabelle 2 zeigt Echokardiographische Kriterien für eine PH basierend auf dem dopplergestützten Druckgradienten über der Trikuspidalklappe (unter Annahme eines normalen rechtsatrialen Druckes von 5 mm Hg)[20]. Zu weiteren echokardiographischen Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie zählen eine beschleunigte pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit, ein verkürzte rechtsventrikuläre Akzelerationszeit, vergrößerte rechte Herzhöhlen, eine paradoxe Bewegung des interventrikulären Septums, eine verdickte rechtsventrikuläre Wand sowie eine erweiterte zentrale Pulmonalarterie.

Tabelle 2: Echokardiographische Kriterien für eine PH[1][20]

PH unwahrscheinlich
<ul style="list-style-type: none"> • Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $\leq 2,8$ m/sec, • systolischer pulmonal arterieller Druck ≤ 36 mmHg • keine sonstigen echokardiographischen Hinweise für eine PH (siehe Text)
PH möglich
<ul style="list-style-type: none"> • Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $\leq 2,8$ m/sec, • systolischer pulmonal arterieller Druck ≤ 36 mmHg • aber anderweitige echokardiographischen Hinweise für eine PH
<ul style="list-style-type: none"> • Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $\leq 2,9-3,4$ m/sec, • systolischer pulmonal arterieller Druck 37-50 mmHg • mit/ohne sonstige echokardiographischen Hinweise für eine PH
PH wahrscheinlich
<ul style="list-style-type: none"> • Trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $>3,4$ m/sec, • systolischer pulmonal arterieller Druck >50 mmHg • mit/ohne sonstige echokardiographischen Hinweise für eine PH

Ein einbeziehen von anderen Parametern, wie EKG-Zeichen oder NT-proBNP, zusätzlich zur Echokardiographie stellt eine Möglichkeit dar um die Spezifität und Sensitivität der Detektion von PH zu erhöhen.

2.3.4.5 CT

CT Untersuchungen können zur Diagnose einer PH nur indirekt eingesetzt werden. Das High-Resolution-CT (HR-CT) ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik von interstitiellen Lungenkrankheiten und Lungenemphysemen und kann Hinweise zum Vorliegen einer pulmonal veno-okklusiven Erkrankung (PVOD) liefern.[24] Bei einer Untersuchung mittels CTA (CT-Angiographie) kann eine sogenannte Mosaikperfusion ein Hinweis auf eine CTEPH sein.

2.3.4.6 Ventilations/ Perfusions Scan

Ventilations/Perfusions Scans sollten durchgeführt werden, um eine potentiell behandelbare CTEPH abzuklären. Für CTEPH bleibt der Ventilations/Perfusions Test die Screening-Methode der Wahl wegen der gegenüber dem CT höheren Sensitivität[25]. Mit einem normalen oder leicht erniedrigten Ventilations/Perfusions Test kann eine CTEPH, mit einer Sensitivität von 90-100% und einer Spezifität von 94-100% , ausgeschlossen werden. PAH Patienten hingegen können sich durchaus mit einem normalen Ventilations/Perfusions Test präsentieren. Als problematisch stellt sich dar das PVOD Patienten durchaus auch Perfusionsdefekte aufweisen können.

2.3.4.7 Oberbauchsonographie

Mittels einer Oberbauchsonographie können Leberzirrhose und/oder portale Hypertonie untersucht werden. Durch Verwendung von Kontrastmittel oder Farb-Dopplersonographie kann die Genauigkeit der Untersuchung verbessert werden. [26] Die portale Hypertonie kann, durch Nachweis eines erhöhten Gradienten zwischen freiem und okkludiertem Lebervenenendruck (gleichbedeutend mit dem Portalvenendruck), mittels Lebervenenkatheter bestätigt werden.[27][20]

2.3.4.8 Labortests

Bei allen Patienten mit einer ätiologisch unklaren PH sollten neben den laborchemischen Routineparametern, der Hämatologie und den Schilddrüsenfunktionstests auch spezielle Laboruntersuchungen vorgenommen werden, um u.a. eine zugrunde liegende Kollagenose, HIV- oder Hepatitis-erkrankung nicht zu übersehen. Bis zu 40% der Patienten mit iPAH weisen leicht erhöhte antinukleäre Antikörpertiter auf. Weitere Parameter wie Scl-70, Centromer- und anti-Ro, U1- und U3-RNP-Antikörper und dsDNA tragen zur Differenzierung der Kollagenose bei. Bei Vorliegen einer CTEPH ist eine weiterführende Gerinnungsdiagnostik einschließlich der Bestimmung der Anti-Phospholipid- und Anti-Cardiolipin-Antikörper sinnvoll. Es sollten bei klinischen Hinweisen auf eine Lebererkrankung auch Hepatitis-B/C-Serologie und Leberfunktionstests durchgeführt werden.[20]

2.3.4.9 Polysomnographie

Die obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) führt im Schlaf zu repetitiven, Apnoe-synchronen Anstiegen des pulmonalarteriellen Druckes, bei 20 - 30 % der OSA-Patienten ist auch tagsüber eine pulmonale Hypertonie nachweisbar. Bei Patienten mit fortgeschrittener iPAH kann auch ein der CSR (Cheyne-Stokes Atmung) ähnliches pathologisches Atemmuster im Schlaf beobachtet werden.[28] Wenn die klinische Untersuchung auf schlafbezogene Atmungsstörungen (Sleep-Disordered Breathing - SDB) hinweist, sollte zur Abklärung eine Polysomnographie durchgeführt werden.[1] Patienten mit bekanntem SDB, die unter PH leiden, sollten auch auf andere Ursachen der PH untersucht werden.

2.4 Prognose und Schweregrad

Die Feststellung der Schweregrades der Erkrankung findet zeitlich zwischen der Diagnosestellung und der Therapie statt, da der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie große Bedeutung bei der Wahl der Therapie, der Planung der weiteren Untersuchungen und der Verlaufskontrollen hat.[20][1] Die wichtigste Klassifikation des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie ist die WHO funktionelle Klassifikation (Tab.3). Obwohl die Klassifikation sehr stark von Untersucher zu Untersucher variiert, ist sie dennoch ein wichtiger Prädiktor für die Schwere der Erkrankung.[29] So zeigen historische Daten bei unbehandelter idiopathischer oder hereditärer PAH eine mittlere Überlebenszeit von 6 Monaten für WHO-FK IV Patienten, 2,5 Jahre für WHO-FK III und 6 Jahre für Patienten mit WHO-FK I und II.[30]

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 3: Funktionelle Klassifikation der pulmonaren Hypertonie (modifiziert nach NYHA Klassifikation WHO 1998 [31])[20]

2.4.1 Körperliche Belastbarkeit

Um die körperliche Belastbarkeit zu objektivieren werden neben der funktionellen Klassifikation, der 6 Minuten-Gehtest (6MWT) und Spiroergometrie verwendet.

2.4.1.1 6 Minuten-Gehtest

Der 6 Minuten-Gehtest ist kostengünstig, einfach durchzuführen, reproduzierbar und gut standardisiert[32]. Zusätzlich zur Gehstrecke können die Atemnot-Skala nach Borg und die periphere O₂-Sättigung sowie die Herzfrequenz gemessen werden. Gehstrecken unter <332m[33] oder <250m[34] und O₂-Entsättigung >10% [35] weisen bei PAH auf eine ungünstige Prognose hin. Das Erreichen einer absoluten Gehstrecke >380m unter Therapie mit i.v. Prostanoiden hat sich bei idiopathischer PAH als prognostisch günstig erwiesen, demgegenüber zeigte der relative Anstieg der Gehstrecke keinen positiven Einfluss auf die Prognose.[34] Der Test ist in den verschiedenen PAH-Untergruppen nicht ausreichend validiert, die Ergebnisse variieren mit Größe, Gewicht, Geschlecht, Alter und Motivation, werden aber in der Regel nicht darauf korrigiert.[32] Der 6-Minuten-Gehtest ist derzeit der einzige Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit, der von den amerikanischen (Food and Drug Administration) und europäischen (European Medicines Agency) Zulassungsbehörden als Endpunkt für Studien zur Therapieevaluierung bei PAH akzeptiert ist.[20]

2.4.1.2 Spiroergometrie

Patienten mit manifester PAH sind durch eine erniedrigte peak VO₂ charakterisiert. Oft sind auch eingeschränkter O₂-Puls und ventilatorische Effizienz sowie eine inadäquat erhöhte Herzfrequenz zu beobachten. Unabhängige negative Prädiktoren für idiopathische PAH Patienten sind eine maximale O₂-Aufnahme <10,4ml/Kg/min und ein fehlender Anstieg des Blutdrucks auf Werte >120mmHg unter Belastung.[36]

Obwohl die Resultate sowohl des 6MWT als auch der Spiroergometrie gut mit dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie korrelieren, ist diese gute Korrelation zwischen den beiden Methoden nicht gegeben.[20]

2.4.2 Biochemische Marker

Biomarker wurden vor allem während der letzten 10 Jahre als attraktive nicht-invasive Möglichkeit zur Einschätzung und Überwachung der Rechtsventrikulären Dysfunktion entdeckt.[1]

2.4.2.1 Harnsäure

Der Spiegel der Harnsäure ist ein Marker des gestörten oxidativen Metabolismus in ischämischem peripherem Gewebe. Hohe Harnsäurespiegel deuten auf eine schlechte Überlebensprognose bei Patienten mit idiopathischer PAH hin.[37] Der Harnsäurespiegel unterliegt allerdings vielen Einflussfaktoren wie Medikamentengabe z.B. Allopurinol, welches Patienten mit PAH oft verschrieben wird, oder Diuretika und eignet sich daher weniger gut zur Verlaufskontrolle.[20][1]

2.4.2.2 NT-proBNP

BNP (brain natriuretic peptide) wird, wie auch ANP (atriales natriuretisches Peptid) vom Myocard als Reaktion auf Wandbelastung ausgestoßen und induziert Natriuresis und Vasodilatation. Der letzte Schritt in der Synthese von BNP aus dem schweren proBNP besteht im Abtrennen des N-Terminalen Segments von proBNP. NT-proBNP hat eine längere Halbwertszeit und ist stabiler als BNP sowohl in-vivo als auch nach der Entnahme der Blutprobe und wird daher zur Bestimmung des BNP-Wertes herangezogen.[1] Rechtshersversagen ist die Haupttodesursache in Patienten mit PH[1], BNP/NT-proBNP Werte können den Schweregrad einer Rechtsherzinsuffizienz reflektieren und besitzen daher prognostische Bedeutung. [20] Serum NT-proBNP Wert in unbehandelten Patienten >150pg/ml oder in mindestens seit 3 Monaten behandelten Patienten >180pg/ml sind mit einer schlechteren Langzeitprognose in Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie verbunden.[38] In Patienten mit Sklerodermie assoziierter PAH gehen NT-proBNP-Werte <553 pg/ml mit einem höheren 6-Monats- und 1-Jahresüberleben einher. [39] Für die Langzeitprognose hat sich ein Wert >1400pg/ml als negativ erwiesen [40][41] es sind jedoch noch Langzeitstudien notwendig um die Grenzwerte für NT-proBNP zu verifizieren. Es sind weniger die absoluten NT-proBNP Werte als mehr der Anstieg der Werte die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.[39] Bislang liegen für NT-proBNP Werte keine allgemein akzeptierten Grenzwerte zur

Identifikation einer pulmonalen Hypertonie vor. Sowohl BNP als auch NT-proBNP Werte sind abhängig von Alter, Geschlecht und Nierenfunktion und nicht spezifisch für eine Rechtsherzinsuffizienz.[20] Normale Werte bei fortgeschrittener PH sind aber unwahrscheinlich.[42]

2.4.2.3 Troponin T und Troponin I

Erhöhte Troponin T und I Werte sind etablierte spezifische mit einer Schädigung des Myokards assoziierte Marker und prognostische Indikatoren des akuten Koronarsyndroms und akuter pulmonaler Embolien.[20] Erhöhtes kardiales Troponin T und I zeigte sich als ein adäquater prognostischer Faktor für ein schlechtere Prognose in 51 Patienten mit PAH und 5 mit CTEPH [43] der genaue Stellenwert von Troponinen in der Diagnostik von PH muss in weiteren Studien noch verifiziert werden.[1][20]

2.5 Rechtsherzkatheter

2.5.1 Methodik

2.5.1.1 Anlage des Katheters

Mögliche Zugangswege für die Anlage des Katheters sind über die Vena Jugularis interna, die Vena Subclavia, die Vena Cubitalis oder die Vena Femoralis. Zuerst wird eine großlumige Schleuse (der Dilatator ist in die Schleuse integriert und wird zusammen mit der Schleuse vorgeschoben) platziert. Danach wird der Katheter, ein 4 lumiger 'Swan-Ganz-Katheter' (siehe Abb.3), durch die Schleuse vorgeschoben. Dann wird der Ballon in der Vena Cava aufgeblasen und unter kontinuierlichem Druckmonitoring (siehe Abb.2) zur Lokalisierung der Position der Katheterspitze vorgeschoben. Dann wird nach Erreichen der „Wedge-Position“ der Ballon entleert. Aufgrund der Gefahr von Lungeninfarkten wird der Katheter leicht zurückgezogen. Danach erfolgt eine Lagekontrolle durch Druckmonitoring. Dann wird der Katheter und die Manschette (die sich um den Katheter befindet um spätere Positionskorrekturen unter Bewahrung steriler Bedingungen zu ermöglichen) an der Schleuse fixiert.

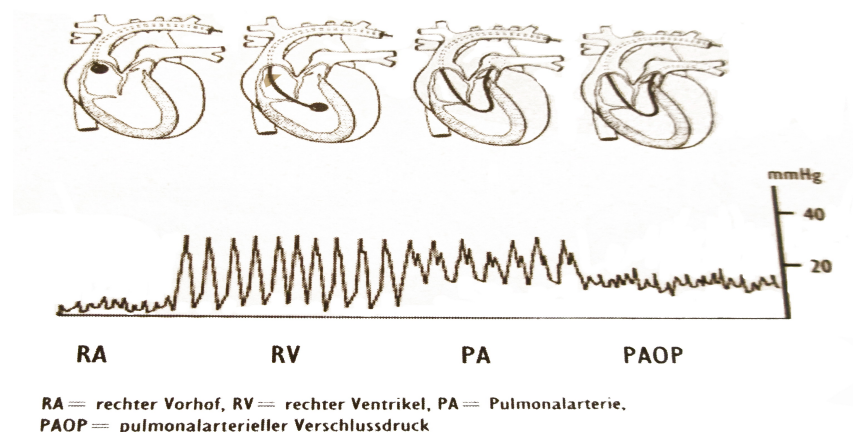


Abbildung 2: Druckkurvenverlauf beim vorschieben des PAK[44]

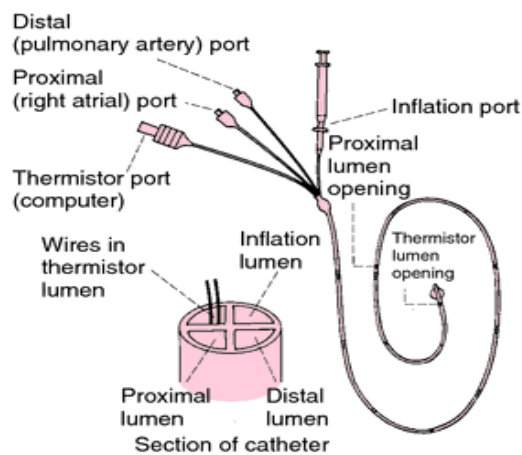
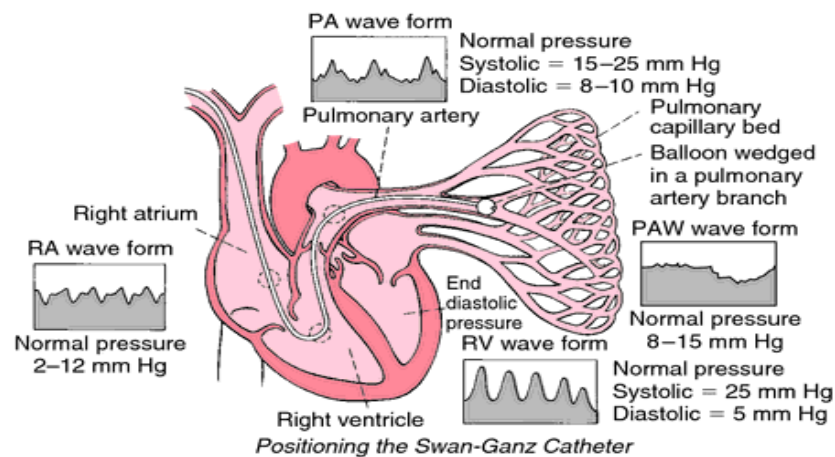


Abbildung 3: Rechtsherzkatheter und Druckkurven mit Ballonspitze an verschiedenen Punkten[45]

2.5.1.2 Durchführung der Messungen

Der systolische, diastolische und mittlere Pulmonararteriendruck (PAP) werden kontinuierliche aufgezeichnet. Dann wird der Ballon (mit dem im Set enthaltenen Spritze, andernfalls Gefahr der Ruptur des Ballons) gefüllt. Bei Erreichen der Wedge-Position wird der Ballon für die Aufzeichnung der Druckkurve, maximal 30 Sekunden gefüllt gehalten und dann wieder entleert. Der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP), der durch die stehende Blutsäule distal des aufgeblasenen Ballons am Ende der Diastole als Surrogat des linksventrikulären Druckes zu diesem Zeitpunkt verwendbar (siehe Abb. 4) ist, wird wiederholt gemessen. Danach wird das HZV durch die Ficksche Methode oder die Thermodilutionsmethode (siehe Kapitel 2.5.1.4 und Abb. 8 & 9) gemessen. Dann wird ein definiertes Volumen einer Indikatoren (meistens 10ml 0.9% NaCl-Lösung

deren Temperatur unter 12° Celsius liegen muss) über des proximale Lumen in die Vena Cava Superior injiziert.

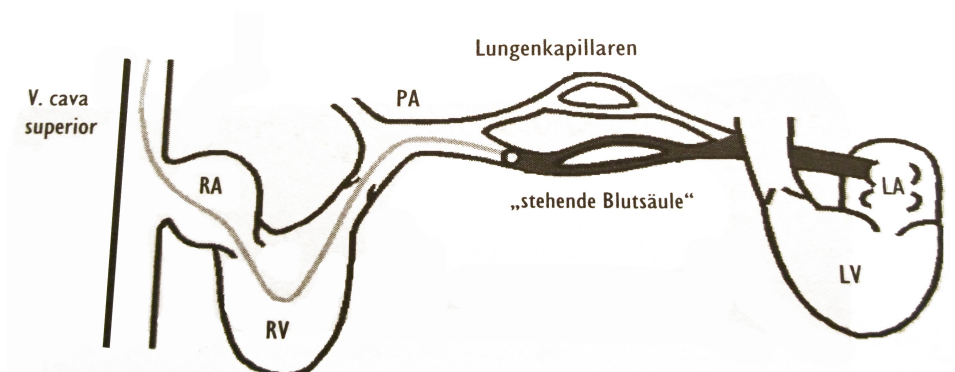


Abbildung 4: Bestimmung des pulmonararteriellen Verschlussdruckes (PAWP)[44]

Diese Untersuchungen werden wiederholt durchgeführt als erstes mit dem Patienten in ruhig liegender Position (siehe Abb.5). Danach kann dem Patienten ein Schaumstoffblock unter die Beine geschoben werden und nach einer kurzen Beruhigungsphase erneut, im Rahmen der Studie, eine Messung durchgeführt (siehe Abb.6). In Patienten ohne manifeste PH wird für die Messung unter Belastung ein in den Tisch integriertes Fahrrad-Ergometersystem (siehe Abb.7) verwendet. Beginnend bei 25 Watt und mit jeweils um 25 Watt steigender Belastung werden Messungen durchgeführt, bis zur Erschöpfung des Patienten und danach zwei weitere Messungen nach einer Ruhezeit von 3 und 8 Minuten.



Abbildung 5: Patient in ruhig liegender Position



Abbildung 6: Patient mit hochgelagerten Beinen



Abbildung 7: Patient mit Fahrrad-Ergometer

2.5.1.3 Rechtsherzkatheter in PAH

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wird benötigt um die Diagnose PAH zu bestätigen, die Schwere der hämodynamischen Veränderungen zu bestimmen und um einen Vasoreagibilitätstest durchzuführen.[1] Wenn sie in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt wird ist sie eine sichere Methode und ist mit minimaler Morbidität (1,1%) und Mortalität (0,055%) verbunden.[46]

Werte die während der Rechtsherzkatheteruntersuchung erhoben und dokumentiert werden müssen:

- PAP - systolisch, diastolisch und mittlerer Druck
- SAP (systemischer arterieller Druck)
- HF (Herzfrequenz)
- venSO₂ (venöse O₂ Sättigung)
- BGA (Blutgasanalyse)
- rechtsatrialer Druck
- rechtsventrikulärer Druck – systolisch, enddiastolisch
- PAWP
- HZV, mittels Fickscher- oder Thermodilutionsmethode (siehe Kapitel 2.5.1.4 sowie Abb. 8&9)
- PVR (errechenbar aus mPAP, PAWP und HZV mittels der Formel:
 $80 \times (\text{MPAP} - \text{PAWP}) \times \text{HZV}^{-1} [\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}]$)

2.5.1.4 Methoden der HZV Messung

Herzeitvolumen nach dem Fickschen Prinzip

Die HZV-Bestimmung, nach dem Fickschen Prinzip, liegt die Überlegung zu Grunde, dass die in einem Organ aufgenommene oder an dieses abgegebene Stoffmenge der Differenz zwischen zugeleiteter und abgeführter Menge dieses Stoffes entspricht. Somit entspricht die Sauerstoff-Aufnahme durch die Lunge (VO_2/t , die spirometrisch bestimmt werden kann) der Differenz des aus der Lunge ausströmenden O₂ (arterieller O₂-Gehalt HZV) und des in die Lunge einströmenden O₂ (gemischt-venöser O₂-Gehalt HZV). Messung des gemischt-venösen und des arteriellen O₂-Gehalts sowie der O₂-Aufnahme ermöglicht somit eine Berechnung des HZV mittels der Formel: $\text{HZV} \times \text{AVDO}_2 = \text{VO}_2$.

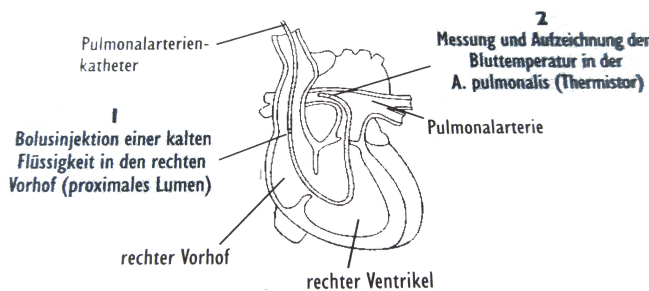


Abbildung 8: Bestimmung des HZV mittels Thermodilution[44]

Thermodilutionsverfahren

Eine quantitative Bestimmung des HZV ermöglicht das Indikatordilutionsverfahren. Hier wird ein definiertes Volumen eines Indikators

(z.B. eiskalte Kochsalzlösung oder Farbstoff) als Bolus in den rechten Vorhof injiziert, und die Temperatur bzw. die Konzentration stromabwärts in der Pulmonalarterie aufgezeichnet. Der Signalabfall ist proportional zur Indikatormenge. Sein Zeitverlauf, und somit das Integral (Fläche unter der Kurve) des Signalabfalls ist abhängig von der Volumenstromstärke, d. h. vom HZV. Je geringer das HZV, desto länger verweilt der Indikator im Bereich des Messvolumens, und desto größer ist das Integral. Das Integral ist somit umgekehrt proportional zur Volumenstromstärke, d. h. zum HZV.

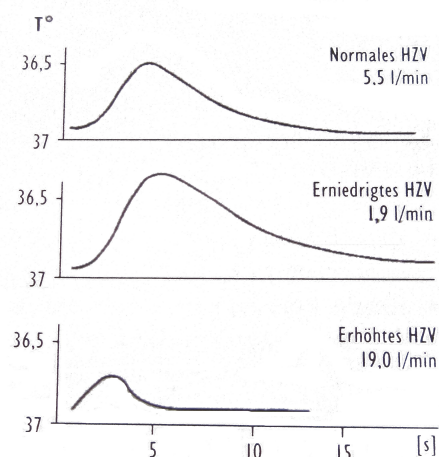


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen HZV und Temperaturkurve[44]

2.5.2 Vasoreagibilitätstest

Bei Patienten mit PAH sollte im Rahmen des diagnostischen Rechtsherzkatheter eine pulmonale Vasoreagibilitätstestung durchgeführt werden, um Individuen zu identifizieren, welche möglicherweise von einer Langzeittherapie mit Kalziumantagonisten profitieren können.[47] Diese akute Vasoreagibilitätstestung sollte nur mit kurzwirksamen, sicheren und leicht handhabbaren Medikamenten durchgeführt werden.[48] Aktuell ist Stickstoffmonoxid (NO) die am häufigsten in dieser Indikation genutzte Substanz.[49] Intravenöse Gabe von Epoprostenol oder inhalatives Iloprost stellt eine Alternative dar, allerdings mit dem Risiko einer systemischen Vasodilatation.[47] Weitere rasch wirksame pulmonale Vasodilatoren sind inhalatives Iloprost und orales Sildenafil. Aufgrund des

Risikos lebensbedrohlicher Komplikationen wird von der Gabe von Kalziumantagonisten (sowohl oral als auch i.v.) als akute Testsubstanzen abgeraten.[1][48]

Eine signifikante pulmonale Vasodilatation auf NO Gabe ("positiver Akut-Responder") ist definiert als ein Abfall des mittleren Pulmonalarteriendrucks um mindestens 10mmHg auf ein Druckniveau unter 40mmHg bei unverändertem oder zunehmendem Herzzeitvolumen.[49] Nur etwa 10% der Patienten mit idiopathischer PAH erreichen diese Kriterien. Etwa die 50% der positiven Akut-Responder unter den Patienten mit idiopathischer PAH können als Langzeit-Responder bezeichnet werden, und nur in diesen Fällen ist eine Dauertherapie mit Kalziumantagonisten als Monotherapie gerechtfertigt.[49] Die Bedeutung der akuten Vasoreagibilitätstestung ist bei anderen PAH-Formen weniger gut dokumentiert, z.B. bei der hereditären PAH oder Kollagenose- und HIV-Patienten. Trotzdem wird auch bei diesen Patientengruppen von Experten die Durchführung einer akuten Vasoreagibilitätstestung empfohlen, um mögliche Langzeitresponder unter Kalziumantagonisten identifizieren zu können. Zum Stellenwert einer chronischen Kalziumantagonistentherapie bei Patienten mit PAH in Assoziation zu angeborenen Herzfehlern liegen keine Daten vor. Daher wird die Durchführung einer Vasoreagibilitätstestung bei diesen Patienten kontrovers diskutiert. Nicht empfohlen wird die Durchführung einer Vasoreagibilitätstestung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge von Linksherz- oder Lungenerkrankungen, CTEPH oder multifaktoriell bedingter PH.[1][48] Nach Publikation der Leitlinien wurde eine Studie zur Testung mit inhalativem Iloprost bei idiopathischer PAH publiziert, welche den Empfehlungsgrad und Evidenzlevel für diese Testung stärkt.[50]

2.6 Therapie

Eine initiale Therapie sollte immer an einem Experten Zentrum durchgeführt werden.

2.6.1 Allgemeine Maßnahmen

2.6.1.1 Psychologische Betreuung

Psychologische und soziale Betreuung ist bei PH, wie bei jeder anderen chronischen Erkrankung, wichtig um den Patienten die mit der lebenslangen und lebensverkürzenden Diagnose konfrontiert sind Unterstützung bei der Bewältigung zur Verfügung zu stellen.[1]

2.6.1.2 körperliche Aktivität und Physiotherapie

Körperliche Anstrengung die zu Synkopen, Thoraxschmerzen oder Dyspnoe führt sollte vermieden, es gibt allerdings vermehrte Hinweise, dass leichtes körperliches Training einen positiven Effekt hat. [1] In der Praxis kann das durch ein diesen Voraussetzungen angepasstes Training oder Physiotherapie erreicht werden z.B mit Einzelmuskeltraining oder einem leichten Trainingsprogramm unter der Atemnotsgrenze.

2.6.1.3 Schwangerschaft

Grundsätzlich ist eine Schwangerschaft bei PH-Erkrankung kontraindiziert.

Laut WHO, existierenden Guidelines und dem Konsensus-Dokument der ESC (European Society of Cardiology)[51] ist eine Schwangerschaft von PH-Patientinnen mit einer 30-50% Mortalitätsrate verbunden.[52] Der Gefährdungsgrad hängt u.a. vom Ausmaß der pulmonalen Hypertonie ab und dürfte bei Patientinnen mit mehr als halbsystemischem Druck in der Pulmonalarterie am höchsten sein. Genaue Grenzwerte sind allerdings nicht bekannt. Eine entsprechende Beratung sowie eine zuverlässige Kontrazeption sind notwendig, wobei auf pharmakologische Interaktionen mit PH-Medikamenten hingewiesen werden muss, die die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigen können.[53]

Zusätzlich wirken viele der Medikamente zur Behandlung von PH teratogen was zu Missbildungen des Embryos führen kann.

Patientinnen welche sich trotzdem für einen Schwangerschaft entscheiden, sollten mit gezielten Medikamenten behandelt werden, eine Geburt mittels geplantem Kaiserschnitt anstreben und äußerst eng von Pulmologen und Gynäkologen in interdisziplinärer Zusammenarbeit überwacht werden.[1]

2.6.1.4 Reisen

Es gibt keine Studie bezüglich der Verwendung von zusätzlicher O₂-Zufuhr für PAH-Patienten auf Langstreckenflügen, die bekannten physiologischen Effekte von Hypoxie legen allerdings nahe Patienten ab WHO-FC III und Patienten mit einem PaO₂art <60mmHg mit zusätzlichem O₂ (2l/min) zu versorgen. Diese Patienten sollten auch Reisen in Gebiete über 1500-2000m ohne zusätzliche Sauerstoffversorgung vermeiden.[1]

2.6.1.5 Infektionsprävention

Patienten mit PAH sind in erhöhter Gefahr Pneumonien zu entwickeln, welche in etwa 7% der Fälle zum Tod führen.[21] Regelmäßige Influenza- und Pneumokokkenimpfungen für PAH Patienten werden empfohlen.[1]

2.6.1.6 Elektive chirurgische Eingriffe

Elektive operative Eingriffe sollten in Kooperation mit PH-Zentren erfolgen. Eine epidurale Anästhesie kann zu einem Tonusverlust der unteren Extremitäten führen, der den venösen Rückfluss und den systemischen Druck negativ beeinflussen. Daher sollte eine rückenmarksnahe Leitungsanästhesie nur in erfahrenen

Händen und unter strenger Berücksichtigung der Komplikationsmöglichkeiten erfolgen. Die Vollnarkose kann im Einzelfall vorteilhaft sein.[53]

2.6.2 Gezielte medikamentöse Therapie der PAH

Die Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie hat in den letzten Jahren eine außergewöhnliche Weiterentwicklung durchgemacht. So wurden in den letzten Jahren, acht Medikamente für die spezifische Behandlung von PAH zugelassen und die Zulassung weiterer wird in naher Zukunft erwartet. Moderne PAH Therapie hat zu einer Verbesserung der Symptome der Patienten und einer Verlängerung der Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung (time to clinical worsening – TTCW) geführt.[53] Eine Meta-Analyse von 23 RCT's (randomized controlled trials) zeigte eine Abnahme von 43% in der Mortalität und einen Rückgang von 61% in Hospitalisierungen von PAH-Patienten unter spezifischer Therapie gegenüber Placebo, nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 14,3 Wochen.[54]

Trotz neuer Behandlungsmöglichkeiten ist PAH weiterhin eine unheilbare, chronische Erkrankung deren Behandlung in fortgeschrittenem Stadium nach wie vor oft mit hoher Invasivität und einem signifikanten Nebenwirkungsspektrum verbunden ist.

Die Behandlung der PAH beschränkt sich nicht nur auf das Verschreiben von Medikamenten, sondern ist vielmehr eine komplexe Strategie welche die Evaluation der Schwere der Erkrankung, unterstützende und generelle Maßnahmen, Feststellung der Vasoreaktivität sowie Einschätzung der Wirksamkeit und Kombination verschiedener Medikamente und Interventionen beinhaltet.[1]

Hypertrophie und Hyperplasie glatter Muskelzellen und Vasokonstriktion sind schon seit langer Zeit als Teil der pathogenetisch relevante Faktoren bei der Entstehung einer PAH bekannt. Deshalb werden Vasodilatoren schon seit den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts zur Therapie von pulmonal arteriellen Hypertonien eingesetzt.[1]

2.6.2.1 Prostanoid

Prostacyclin wird vornehmlich von den endothelialen Zellen der Blutgefäße produziert und induziert eine starke Vasodilatation, zusätzlich es ist der stärkste endogene Inhibitor der Thrombozytenaggregation und scheint auch cytoprotektive und antiproliferative Wirkung zu haben.[55] In Patienten mit PAH wurde eine

Dysregulation der Prostacyclin Signalkaskade nachgewiesen die mit einer Reduktion der Prostacyclin Synthese einhergeht.[56]

Epoprostenol

Epoprostenol ist ein synthetisches Prostacyclin Analog. Es ist in gefriergetrocknetem Zustand verfügbar und muss in einer basischen Pufferlösung aufgelöst werden, es ist Lichtempfindlich und bei Raumtemperatur nur 8 Stunden haltbar. Die HWZ (Halbwertszeit) beträgt 3-5 Minuten weshalb es kontinuierlich per Infusion verabreicht werden muss. Bei i.v. Gabe wird mit einer Dosierung von 2-4ng/Kg KG/min begonnen, bis zu einer Zieldosis von 20-40ng/Kg KG/min[57] [34]. Hierbei besteht das Risiko des Auftretens von i.v. Prostanoid üblichen Nebenwirkungen wie Katetherinfektionen, systemischer Hypotension, Flush-Symptomatik, Kiefer- und Kopfschmerz oder Übelkeit.

Intravenöses Epoprostenol ist im Algorithmus der ESC/ERS für Patienten in funktioneller Klasse IV die einzig indizierte Therapie mit dem höchsten Evidenzgrad ist, und auch für Patienten in funktioneller Klasse III mit hoher Evidenz empfohlen.[1]

Iloprost

Iloprost ist ein chemisch stabiles Prostacyclin Analog welches sowohl i.v.[58] als auch inhalativ[59] verabreicht werden kann. Es ist für die idiopathische PAH WHO-FC III zugelassen wobei mittels einem speziellen Verneblers eine Dosis von 6-9x 5µg/Tag verabreicht wird.[53] Iloprost i.v. Ist in Europa für die Behandlung von PAH nicht zugelassen, stellt im deutschsprachigen Raum aber das am häufigsten verabreichte intravenöse Prostanoid dar. Intravenöse Prostanoid werden in der Regel nur bei manifestem oder drohendem Rechtsherzversagen verabreicht. Es besteht auch hierbei das Risiko des Auftretens von i.v. Prostanoid üblichen Nebenwirkungen wie bei Epoprostenol (siehe oben).[53]

Treprostinil

Treprostinil ist ein trizyklisches Benzidine Analog von Eprostenol. Es ist chemisch stabil genug um bei Raumtemperatur verarbeitet zu werden, das erlaubt die Gabe sowohl i.v., s.c. als auch inhalativ. In Europa ist aber nur die subkutane (s.c.) Verabreichung zugelassen. Die s.c. Therapie mit Treprostinil wird mit einer Gabe

von 1-2ng/Kg KG/min initiiert, die Zieldosis liegt üblicherweise bei 20-80ng/Kg KG/min

2.6.2.2 Calcium Kanal Blocker

Kalzium Kanal Blocker (CCB) werden seit über 25 Jahren in der Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt.[60][61] Die Therapie mit CCBs ist ausdrücklich nur bei Patienten empfohlen welche die sogenannten Responder-Kriterien erfüllen (definiert als Abfall des mPAP um mindestens 10mmHg auf unter 40mmHg bei unverändertem oder zunehmendem HZV bei der Vasoreagibilitätstestung siehe Kapitel 2.5.2). Die für diese Studien verwendeten CCBs waren vornehmlich Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin mit einem deutlichen Übergewicht zu den beiden Erstgenannten.[47][49] Heutzutage wird im deutschsprachigen Raum, aber hauptsächlich Amlodipin angewandt (mit einer Initialdosis von 2.5mg/d die langsamer unter Beobachtung auf eine Zieldosis von 10-20mg/d gesteigert wird). Unklar ist wie mit Patienten zu verfahren ist, welche die Responder-Kriterien erfüllen, aber gleichzeitig eine deutlich eingeschränkte Rechtsherzfunktion haben (Cardiac-Index <1,5 l/min/m²). Es besteht die Möglichkeit dass diese Patienten noch bevor die gewünschte Wirkung eintritt, aufgrund des kardiodepressiven Potentials von CCBs ins Rechtsherzversagen geraten könnten. Der momentan verfolgte Ansatz ist, diese Patienten zuerst mit gezielten PH-Medikamenten zu behandeln und eventuell nach erfolgter Verbesserung eine Therapie mit Calcium Canal Blockern zu beginnen.[53]

Die Entscheidung welcher CCB zur Therapie verwendet wird orientiert sich an der Ruhe-Herzfrequenz des Patienten. Bei vorliegen einer Normo-/ oder Bradykardie werden Nifedepin und vor allem Amlodipin (beide CCBs vom Dihydropyridintyp) angewandt, während bei einer relativen Tachykardie eher Diltiazem (ein CCB vom Benzothiazepintyp) zu bevorzugen ist da bei diesem, im Gegensatz zu den vorgenannten, Tachykardie nicht im Nebenwirkungsspektrum enthalten ist .[1]

Die Therapie der PAH mit CCBs ist mit einer relativ hohe Dosierung der Kalzium Kanal Blocker verbunden (120-240mg für Nifedipin, 240-720mg für Diltiazem und bis zu 20mg für Amlodipin).[1]

Sollte die unter der Therapie mit CCBs nicht im funktionellen Stadium WHO-FK I oder II (bzw. NYHA I oder II) befinden und deren Hämodynamik sich nicht weitgehend gebessert hat, sollten nicht weiter mit Kalzium Kanal Blockern

behandelt werden, sondern auf eine Therapie mit gezielten PAH-Medikamenten umgestellt werden.[53]

2.6.2.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Eine Aktivierung des Endothelin-Systems konnte sowohl im Blut, als auch im Lungengewebe von PAH Patienten nachgewiesen werden.[62] Es ist zwar nicht klar ob die erhöhten Endothelin-1 Werte eine Ursache oder eine Folge der PAH-Erkrankung darstellt,[63] es ist aber der Beweis, dass das Endothelin-System eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PAH einnimmt.[64]

Alle 2 zugelassenen Substanzen (Bosentan und Ambrisentan) aus dieser Klasse sind potenziell hepatotoxisch, die Therapie muss daher mit einer regelmäßigen (alle 4 Wochen) Kontrolle der Transaminasen einhergehen.

Bosentan

Bosentan ist ein Endothelin-A und Endothelin-B Antagonist und das erste Molekül aus dieser Wirkstoffgruppe das synthetisiert wurde. Bosentan ist zugelassen für die Behandlung von PAH der WHO-FC II [65] und WHO-FC III, sowie in PAH-Patienten mit angeborenem links-rechts Shunts und Eisenmenger-Syndrom[66]. Die Initialdosis beträgt 2x 62.5mg/Tag p.o. und wird innerhalb eines Zeitraumes von 4-Wochen auf die Zieldosis von 2x 125mg/Tag p.o. gesteigert.[1][53] Bei akuter Erhöhung der Transaminasen (kamen in ~10% der behandelten Patienten vor[1]) sollte Bosentan abgesetzt werden, die Erhöhung ist aber in der Regel reversibel.

Ambrisentan

Ambrisentan ist ein selektiver Endothelin-A Antagonist und ist zugelassen für die Behandlung von PAH-Patienten mit WHO-FC II und III.[1][53] Die Zieldosis liegt bei 1x 5mg/Tag p.o. und kann auf 1x 10mg/Tag p.o. gesteigert werden wenn die 5mg gut vertragen werden.[1][53]

Erhöhungen der Transaminasen kam laut der Zulassungsstudie, in 0.8-3% der behandelten Patienten vor.[1] Patienten die eine Therapie mit Bosentan oder Sitaxentan wegen erhöhter Transaminasen abbrechen mussten, tolerierten eine Behandlung mit 5mg Ambrisentan pro Tag gut.[67] Eine erhöhte Neigung zu peripheren Ödemen unter Ambrisentan wurde berichtet. [1]

2.6.2.4 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Eine Inhibition des cGMP-Abbau-Enzyms Phosphodiesterase-5 führt zu einer Vasodilatation durch die NO/cGMP-Signalkaskade in Gewebe welches Phosphodiesterase-5 produziert. Da das Lungengewebe einen signifikante Menge an Phosphodiesterase-5 produziert wurde der klinische Nutzen von phosphodiesterase-5-Inhibitoren untersucht und es zeigte sich das alle für Erektyle Dysfunktion zugelassenen Wirkstoffe (Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) eine signifikante pulmonale Vasodilatation hervorrufen.[68]

Sildenafil

Sildenafil ist ein selektiver Phosphodiesterase-5-Inhibitor und zur Behandlung von PAH-Patienten in den Stadien WHO-FC II und III zugelassen. Die derzeit zugelassene Dosierung liegt bei 3x 20mg/Tag p.o..

Tadalafil

Tadalafil ist ein selektiver Phosphodiesterase-5-Inhibitor und zur Behandlung von PAH-Patienten in den Stadien WHO-FC II und III zugelassen. Die derzeit zugelassene Dosierung liegt bei 1x 40mg/Tag p.o..

Vardenafil

Die Wirksamkeit einer Therapie mit einer Zieldosis von 2x 5mg/Tag Vardenafil bei PAH Erkrankung wurde 2009 in einer Langzeit-Studie der Tongji University in Shanghai gezeigt. [69] Der Wirkstoff ist aber bis dato nicht zur Behandlung von pulmonal arterieller Hypertonie zugelassen.

2.6.2.5 Kombinationstherapie

Da es sich bei der PAH um eine unheilbare, chronische Krankheit handelt und die Therapieziele mit einer Monotherapie nicht zu erreichen sind wird mehr und mehr dazu übergegangen die spezifischen PAH-Medikamente miteinander zu kombinieren, die Datenlage ist aber zu diesem Zeitpunkt noch unzureichend.[1] Die häufigste Kombination ist die von einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor.[53]

Es gibt noch viele offene Fragen bezüglich der Kombinationstherapie zu beantworten, wie zum Beispiel die nach der Wahl der Substanzen die kombiniert werden sollen, die ob mit einer Kombinationstherapie gestartet werden soll, oder der zweite Wirkstoff nach Evaluierung der Reaktion auf das erste Medikament hinzugefügt werden soll.[1]

Eine Kombinationstherapie sollte vor allem für Patienten in Betracht gezogen werden, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine PAH-Behandlung mit Monotherapie zeigen.

2.6.3 Supportive Therapie

2.6.3.1 Orale Antikoagulantien

Trotz unsicherer Datenlage wird empfohlen, PAH-Patienten mit einem oralen Antikoagulant zu behandeln, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Eine IIa-Empfehlung gilt für die orale Antikoagulation bei idiopathischer PAH, der hereditären PAH und der PAH nach Appetitzügler-Einnahme. Hingegen wird bei Patienten mit APAH (assoziierte Form der PAH) eine IIb-Empfehlung ausgesprochen. Die Ziel INR beträgt 2,0–3,0.

2.6.3.2 Diuretika

Diuretische Therapie ist indiziert bei PAH-Patienten mit Zeichen von Rechtsherzversagen und Flüssigkeitsretention. Rechtsherzinsuffizienz führt zu Flüssigkeitretention und erhöhtem zentralvenösem Druck, Aszites und peripheren Ödemen. Diuretika werden nach klinischer Indikation eingesetzt. Es gibt keine sicheren Daten zur Über- bzw. Unterlegenheit einzelner Substanzen.[1][53]

Spironolacton

Spironolacton ist ein Aldosteron-Antagonist und wird häufig bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie angewandt. Es gehört zu den kaliumsparenden Diuretika. Die übliche Dosierung liegt bei 25mg/Tag.

2.6.3.3 Sauerstofftherapie

Die Gabe von Sauerstoff ist bei PAH nicht obligat, sondern orientiert sich weitgehend an den Empfehlungen für Patienten mit COPD. Sie ist indiziert bei

PAH-Patienten wenn der pO₂ dauerhaft < 8 kPa (60mmHg) beträgt. Für die PAH liegen keine sicheren Daten vor, so dass die Entscheidung zur Sauerstoff-Therapie letztlich individuell getroffen werden und auf einzelne Patienten, die subjektiv hiervon profitieren oder auf Sondersituationen (z.B. pulmonale Infekte) beschränkt werden sollte. [1][53]

2.6.4 Therapie-Algorithmus

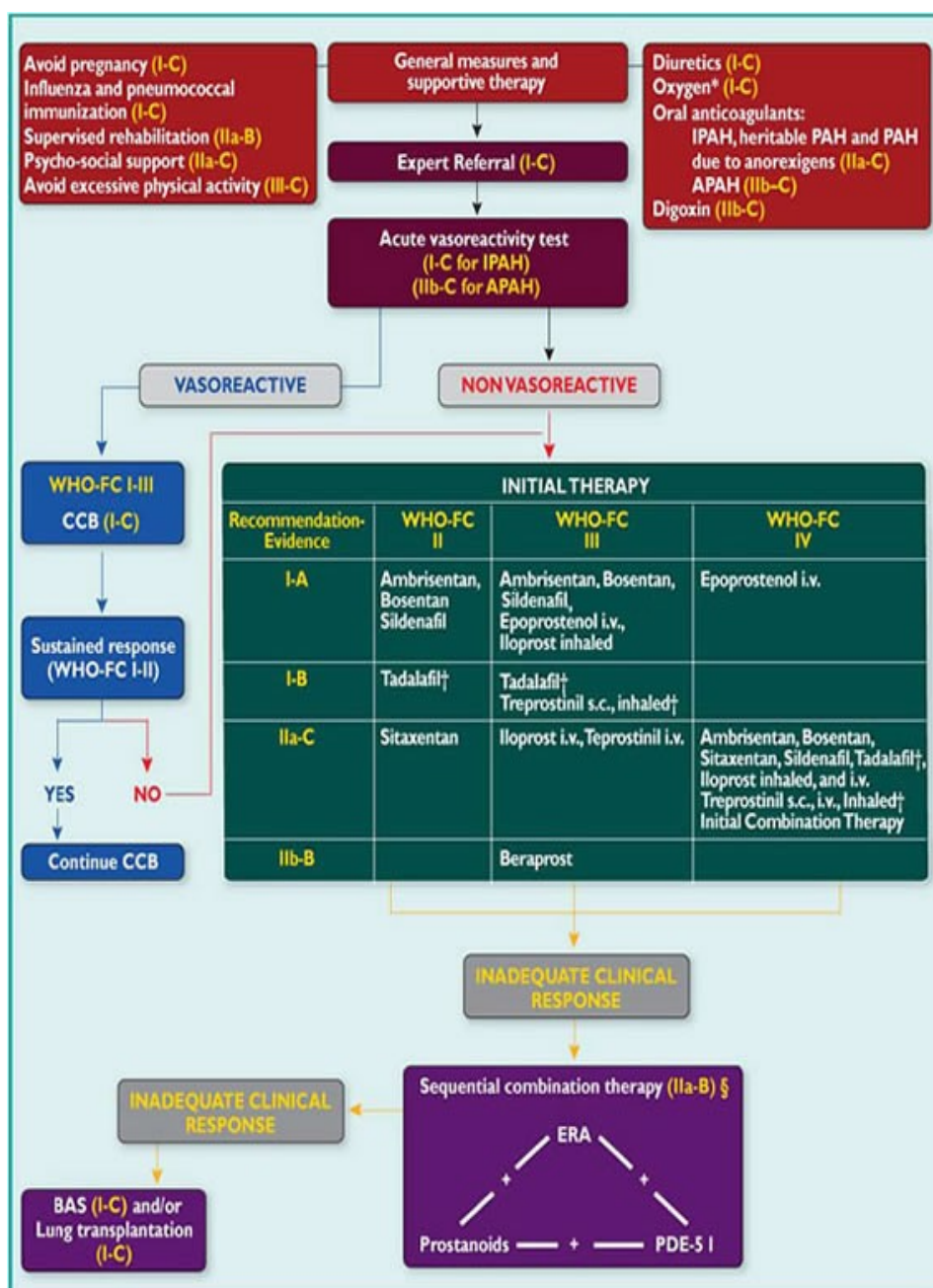


Abbildung 10: Evidenzbasierter Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (nur Gruppe 1 Patienten)[1]

Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit PAH[70] ist in Abbildung 10 dargestellt. Der Algorithmus gilt nur für Patienten mit PAH (Gruppe 1) und nicht für Patienten mit PH anderer Gruppen.

2.7 Therapie der PVOD und PCH (Gruppe 1)

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine etablierte gezielte medikamentöse Therapie für PH-Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung oder pulmonaler kapillärer Hämangiomatose. Es gibt zwar Berichte einer langfristigen Besserung der Symptome unter Behandlung mit Vasodilatoren, jedoch sollte bei Verwendung dieser Medikamenten, insbesondere bei Prostanoiden, mit großer Vorsicht vorgegangen werden, da ein hohes Risiko für die Entstehung eines Lungenödems besteht. [71][72] Bezüglich der neueren medikamentösen Therapien, wie Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase-5 Inhibitoren, gibt es noch keine ausreichende Datenlage was ihre Effektivität bei der Behandlung von PVOD oder PCH anbelangt.[1] Deshalb sollte die Behandlung von Patienten der Gruppe 1 nur an Zentren mit großer Erfahrung in der Behandlung von PH durchgeführt werden. Die einzige kurative Therapie besteht in einer Lungentransplantation.[1]

2.8 Therapie der PH infolge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2)

Eine Therapie sollte primär auf eine optimale Behandlung der Grunderkrankung abzielen. Zur Zeit gibt es keine spezifische Therapie für Patienten der Gruppe 2. Eine relativ große Anzahl von Medikamenten (Diuretika, Nitrate, Hydralazine, ACE-Inhibitoren, Betablocker, und inotrope Wirkstoffe) und Eingriffen (LVAD Implantation, Herzklappenchirurgie und Herztransplantation) können den PAP mehr oder weniger schnell wieder senken indem sie den linksventrikulären Füllungsdruck senken.[13] Die PH infolge von Linksherzerkrankungen stellt für Patienten keine Kontraindikation zur Behandlung mit Medikamenten gegen Herzversagen dar.[73] Einige Studien untersuchten die Effektivität von Medikamenten zur spezifischen medikamentösen Behandlung von PAH, wie Bosentan[74] oder Epoprostenol[75], diese wurden aber, aufgrund eines erhöhten

Aufkommens von Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe, abgebrochen. Lediglich eine kleine Studie zeigte ein Verbesserung von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei einer Behandlung mit Sildenafil[76]. Der Einsatz von PAH spezifischen Medikamenten bei Patienten der Gruppe 2 empfiehlt sich daher vorerst nicht.[1]

Bei Patienten mit "out-of-proportion" PH infolge einer Linksherzerkrankung. lauten die Empfehlungen der Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie, die im Juni 2010 in Köln stattfand, wie folgt.

In seltenen, begründeten Ausnahmefällen, in denen eine erhebliche präkapilläre Komponente im Vordergrund der Erkrankung und der klinischen Symptomatik steht, kann der Einsatz einer PAH-Therapie nach ausführlicher Aufklärung des Patienten erwogen werden. Dies setzt jedoch eine umfangreiche Diagnostik inklusive Rechts- und Linksherzkatheterdiagnostik voraus; zudem sollten Therapieentscheidungen in solchen Ausnahmefällen in Expertenzentren erfolgen. Die Patienten sollten folgende Kriterien erfüllen:[77]

- invasiv gesicherte PH, die deutlich über das übliche Maß bei Linksherzerkrankungen hinausgeht (deutlich erhöhter transpulmonaler Gradient bzw. pulmonal vaskulärer Widerstand);
- keine behebbare Ursache der (diastolischen) Linksherzinsuffizienz (Koronarstenose, Klappenvitium);
- Leitlinien-gerechte, evidenzbasierte Herzinsuffizienztherapie über einen ausreichend langen Zeitraum (in der Regel > 6 Monate) und unter Anwendung der jeweiligen Zieldosierungen;
- Ausschluss anderer Ursachen einer PH und einer CTEPH.

2.9 Therapie der PH infolge von Lungenerkrankungen oder Hypoxie (Gruppe 3)

Eine Therapie sollte primär auf eine optimale Behandlung der Grunderkrankung abzielen. Zur Zeit gibt es keine spezifische Therapie für PH-Patienten der Gruppe 3 Unter Langzeit O₂-Therapie (LTOT) bei Patienten mit COPD zeigte sich zwar eine Verlangsamung der Progression der PH, jedoch kommt es unter dieser Therapie nur selten zu einer Normalisierung des PAP und die strukturellen

Veränderungen der Lungengefäße werden nicht beeinflusst.[78] In Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen ist die Bedeutung der Therapie mit O₂ weniger klar.[1] Die Behandlung mit konventionellen Vasodilatoren wird nicht empfohlen, wegen ihrer hemmenden Wirkung auf die hypoxische Vasokonstriktion, wodurch es zu einer Verschlechterung des Gasaustauschs kommen kann.[79][80] Zum Einsatz von PAH spezifischen Medikamenten ist die Datenlage schlecht da bislang nur wenige Studien mit sehr engen Fragestellung durchgeführt wurden[1]

Gesondert zu betrachten sind Patienten mit "schwerer PH bei chronischen Lungenerkrankungen" oder auch "out-of-proportion" PH bei chronischen Lungenerkrankungen". Die Kriterien für das Vorliegen dieser gelten grundsätzlich nur bei Ausschluss weiterer Ursachen einer PH (z.B. CTEPH oder Linksherzerkrankung).[81]

Mindestens 2 der nachfolgenden Kriterien müssen erfüllt sein:[81]

1. Pulmonal-arterieller Mitteldruck > 35mmHg
2. Pulmonal-arterieller Mitteldruck \geq 25mmHg mit eingeschränktem Herzzeitvolumen (CI < 2,0 l/min/m²)
3. Pulmonal-vaskulärer Widerstand > 480 dyn \times s \times cm⁻⁵

Einige dieser Patienten weisen klinische Charakteristika auf, die eher zu einer PAH als zu ihrer Lungenerkrankung passen[82]. In solchen Grenzfällen kann es schwierig oder sogar unmöglich sein zu unterscheiden, ob ein Patient an einer chronischen Lungenerkrankung mit daraus resultierender PH leidet oder ob es sich um eine PAH mit begleitender, aber nicht ursächlicher, chronischer Lungenerkrankung handelt. In welchem Fall eine Behandlung mit PAH spezifischen Medikamenten anzudenken wäre.[81]

2.10 Therapie chronische thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (Gruppe 4)

Patienten mit CTEPH sollten eine lebenslange Antikoagulationstherapie, üblicherweise mittels Vitamin-K Antagonisten, erhalten. Der Zielbereich für den INR beträgt 2.0-3.0[1][83]

Die pulmonale Endarteriektomie (PEA) ist, als einzige potenziell kurative Therapie, die Behandlung der Wahl. Die Entscheidung über den Eingriff und der Eingriff selbst sollten an einem Expertenzentrum durchgeführt werden (Ein Zentrum gilt

als ausreichend routiniert wenn ≥ 20 PEA Operationen/Jahr durchgeführt werden, mit einer Mortalitätsrate $< 10\%$)[1]. Kontraindikationen für eine pulmonale Endarteriektomie sind eine schwere systolische Dysfunktion des linken Ventrikels, fortgeschrittene Lungenerkrankungen (z.B. COPD, Lungenfibrose) und Malignome mit deutlich eingeschränkter Prognose. Hohes Alter per se ist keine Kontraindikation zur Operation.[83]

Die besten Operationsergebnisse werden durch eine vollständige Endarteriektomie und frühe Senkung des pulmonal-vaskulären Widerstands auf $< 500 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (6,25 Wood-Einheiten) erreicht.[83]

Spezifische PAH Medikamente, sind für die Therapie einer CTEPH grundsätzlich nicht zugelassen, können aber bei Patienten mit CTEPH in drei Fällen eine Rolle spielen:[83]

1. Wenn Patienten nicht als Operationskandidaten beurteilt werden;
2. Wenn die präoperative Behandlung zur Verbesserung der Hämodynamik angemessen erscheint und keine Verzögerung der operativen Behandlung mit sich bringt.
3. Wenn Patienten eine symptomatische residuale PH nach einer pulmonalen Endarteriektomie aufweisen oder sich wieder eine PH nach erfolgter pulmonaler Endarteriektomie entwickelt

Mehrere unkontrollierte klinische Studien weisen daraufhin das Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Prostanoiden die hämodynamische und klinische Situation von Patienten verbessern können[84][85][86]. In der einzigen randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studie zeigte sich bei Therapie mit Bosentan, ein signifikanter Abfall des PVR jedoch keine Änderung bei 6-MWT, WHO-FC oder Zeit bis zur klinischen Verschlechterung[87]. Damit lässt sich bis zur Verbesserung der Datenlage keine Empfehlung bezüglich der Therapie von CTEPH Patienten mit PAH Medikamenten abgeben.

3 Material und Methoden

3.1 Studienziel

Das Ziel dieser Studie ist Aufschluss darüber zu erlangen, ob die Ergebnisse von Messungen des PAWP mit Beinhochlagerung, mit Messungen des PAWP unter Ergometerbelastung korrelieren und deshalb als einfachere Alternative sinnvoll sind.

3.2 Studienablauf

Nach Freigabe der Studie durch die Ethikkommission der medizinischen Universität Graz wurden zwischen Oktober 2010 und April 2011 an der Univ. Klinik für innere Medizin Abteilung Pulmonologie die Daten von Rechtsherzkatheteruntersuchungen von Patienten mit PH bei denen Zeitraum zwischen Juni 2005 und November 2010 im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit Ergometerbelastung, routinemäßig eine Zusatzmessung unter Hochlagerung der Beine durchgeführt wurde. Alle Patienten haben freiwillig an dieser Zusatzmessung teilgenommen und waren keinen zusätzlichen Risiken ausgesetzt. Die hierbei gewonnen Daten wurden in dieser Studie verarbeitet.

3.3 Studienteilnehmer

3.3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten an welchen im Zeitraum zwischen Juni 2005 und November 2010 eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit hochgelagerten Beinen und Ergometerbelastung durchgeführt wurde und von denen ein vollständiger Datensatz vorhanden war.

3.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen eine manifeste pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde und Patienten bei welchen Aufgrund von Grund- oder Nebenerkrankungen keine Belastungsuntersuchung durchführbar war.

3.3.3 Untersuchungsmethoden

Die für die Studie verwendeten Daten wurden im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen an der Univ. Klinik für Pulmonologie der Medizinischen Universität Graz. Die Erfassung der Daten geschieht in drei verschiedenen Settings, mit dem Patienten ruhig, mit ausgestreckten Beinen auf dem Rücken liegend (Basiswert), mit dem Patienten ruhig auf dem Rücken liegend, mit den Beinen, mittels eines Schaumstoffwürfels, hochgelagert und mit dem liegenden Patienten unter, in regelmäßigen Abständen um 25 Watt erhöhter, Ergometerbelastung, beginnend bei 25 Watt.

Zu untersuchende Fragen waren

1. das Vorliegen einer Korrelation zwischen dem mPAP und PAWP in Ruhe und dem mPAP und PAWP mit hochgelagerten Beinen
2. die Möglichkeit der Vorhersage des mPAP oder PAWP unter Belastung mittels den mPAP- und PAWP-Werten mit hochgelagerten Beinen.
3. die Möglichkeit einer Vorhersage des mPAP oder PAWP unter Belastung mittels der Veränderung von mPAP bzw. PAWP bei in Ruhe liegenden Patienten zur Messung mit hochgelagerten Beinen

Für eine detaillierte Beschreibung der Durchführung der Rechtsherzkatheteruntersuchung siehe Kapitel 2.5.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung und die graphische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel 2010 und dem Analysis ToolPak Add-In für Microsoft Excel. Alle Daten für die Auswertung wurden im Rahmen der Studie retrospektiv an der Universitäts Klinik für Pulmologie aus vorhandenen Untersuchungsergebnissen erhoben. Es wurde die Pearson-Korrelation und das Bestimmtheitsmaß (R^2) der zu untersuchenden Werte ermittelt und auf ihre Signifikanz geprüft. Die angegebenen p-Werte sind explorativ beschreibend zu verstehen. Die Einteilung der gefundenen R^2 -Werte ist wie folgt:[88]

- bis 0,2 => sehr geringe Korrelation
- bis 0,5 => geringe Korrelation
- bis 0,7 => mittlere Korrelation
- bis 0,9 => hohe Korrelation
- über 0,9 => sehr hohe Korrelation

4 Studienergebnisse

4.1.1 Patientendaten

Für die Studie wurden die Daten von N=175 Patienten - 40 Männer (23%) und 135 Frauen (77%) - verwendet. (siehe Abb. 11) Die Geschlechterverteilung, hat auf die Beurteilung der Studie keine Auswirkungen. Das Patientenalter betrug zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Mittel 58 Jahre (± 12 Jahre SD) (siehe Abb.12). Die Patienten wogen durchschnittlich 71,9kg ($\pm 14,45$ kg SD) und waren im Durchschnitt 165,8cm ($\pm 7,53$ cm SD) groß. Daraus ergibt sich ein mittlerer KOF von 1,79m² ($\pm 0,19$ m² SD) und ein mittlerer Body Mass Index (BMI) von 26,1kg/m² ($\pm 4,80$ kg/m² SD). Die häufigste Arbeitsdiagnose in der untersuchten Population waren mit n=85 Bindegewebserkrankungen, gefolgt von Dyspnoe mit n=82, bei weiteren 8 Patienten war Arbeitsdiagnose eine andere (siehe Abb.13). 83 Patienten litten an arterieller Hypertonie und 19 unter diagnostizierter VHFA.

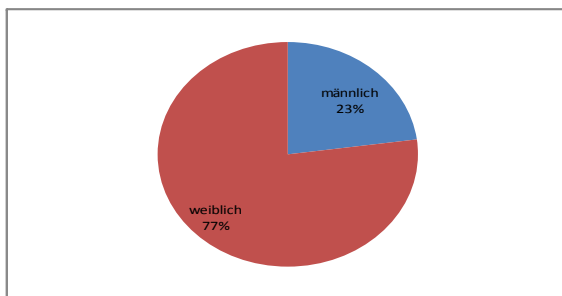


Abbildung 11: Geschlechterverteilung im untersuchten Patientenkollektiv

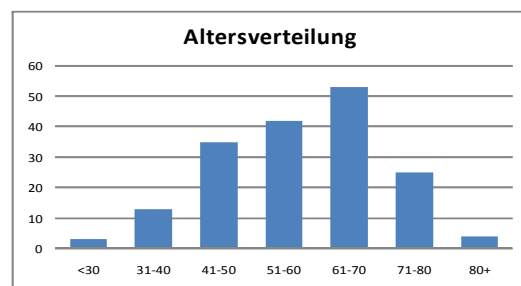


Abbildung 12: Altersverteilung

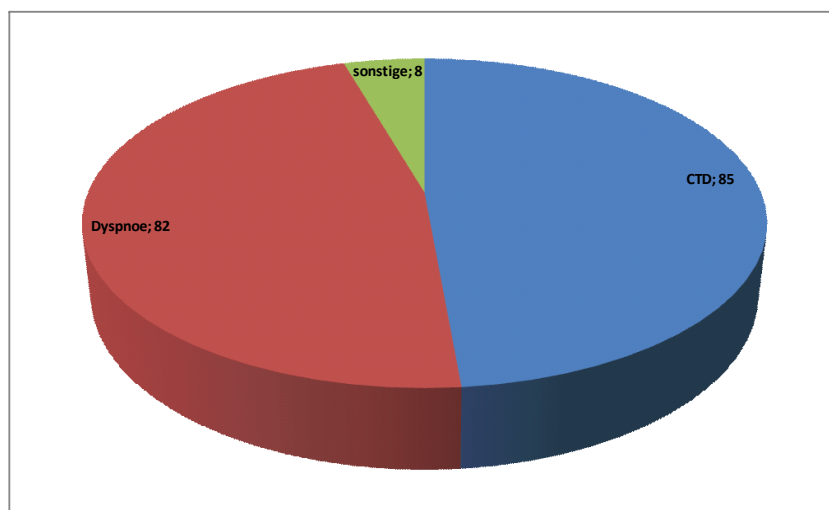


Abbildung 13: Arbeitsdiagnosen

Veränderung von mPAP, PAWP und HZV

	mPAP (mmHg)	PAWP (mmHg)	HZV (l/min)
liegend	17,1 ± 4,2	7,7 ± 3,0	5,0 ± 1,3
Beine hoch	19,7 ± 4,5	9,4 ± 3,1	5,2 ± 1,4
25Watt	29,2 ± 8,7	14,8 ± 6,8	7,7 ± 2,3
50Watt	33,6 ± 9,8	16,8 ± 7,7	9,8 ± 2,3
99,41 Watt ± 27,25 (max. Watt)	40,7 ± 10,7	21,4 ± 7,7	11,3 ± 3,6

Tabelle 4: Veränderung von mPAP, PAWP und HZV inkl. SD

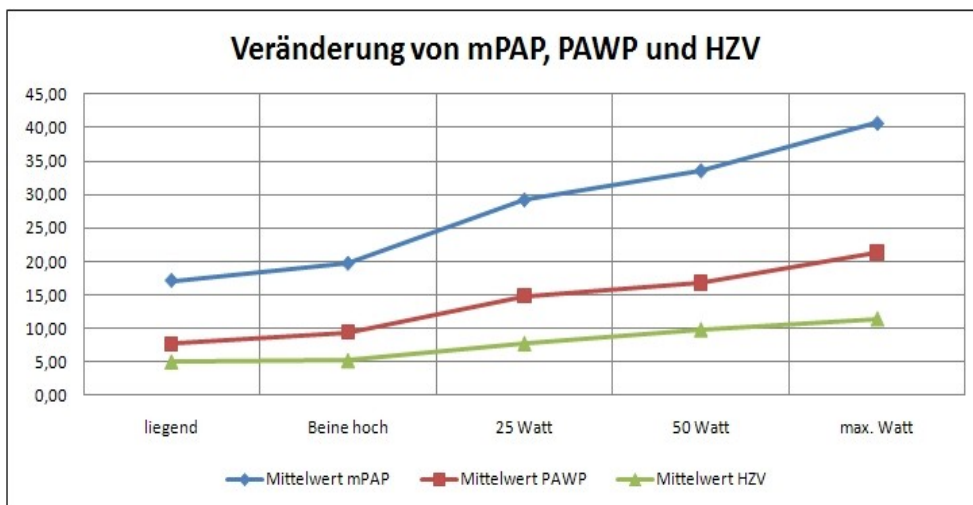


Abbildung 14: Veränderung von mPAP, PAWP und HZV (SD siehe Tabelle 4)

PAWP und mPAP Werte liegend vs. Beine hoch

Bei Vergleich der Werte in ruhig liegender Position mit den Werten in der Position mit hochgelagerten Beinen zeigte sich für den PAWP ein sehr hohes Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,737 ($p < 0,001$). Für mPAP wurde ein hohes R^2 von 0,811 ($p < 0,001$) festgestellt.

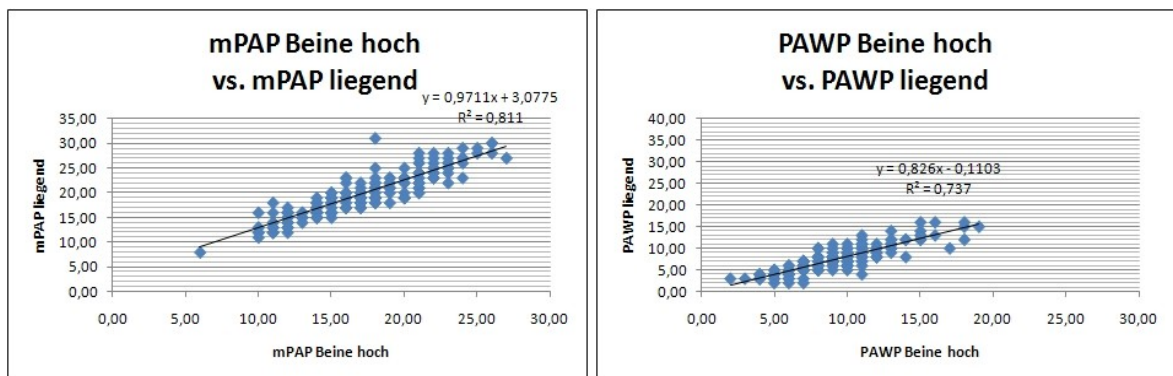


Abbildung 15: Werte Beine hoch vs. liegend

mPAP Werte Bein hoch vs. Belastung

Bei Vergleich der mPAP Werte mit hochgelagerten Beinen mit jenen unter Belastung zeigte sich für den Vergleich mit einer Belastung von 25W ein mittleres R^2 von 0,60 ($p < 0,001$), für 50W ein ebenfalls mittleres R^2 von 0,57 ($p < 0,001$) und für maximale Belastung ein R^2 von 0,26 ($p < 0,001$) welches einer geringen Korrelation entspricht.

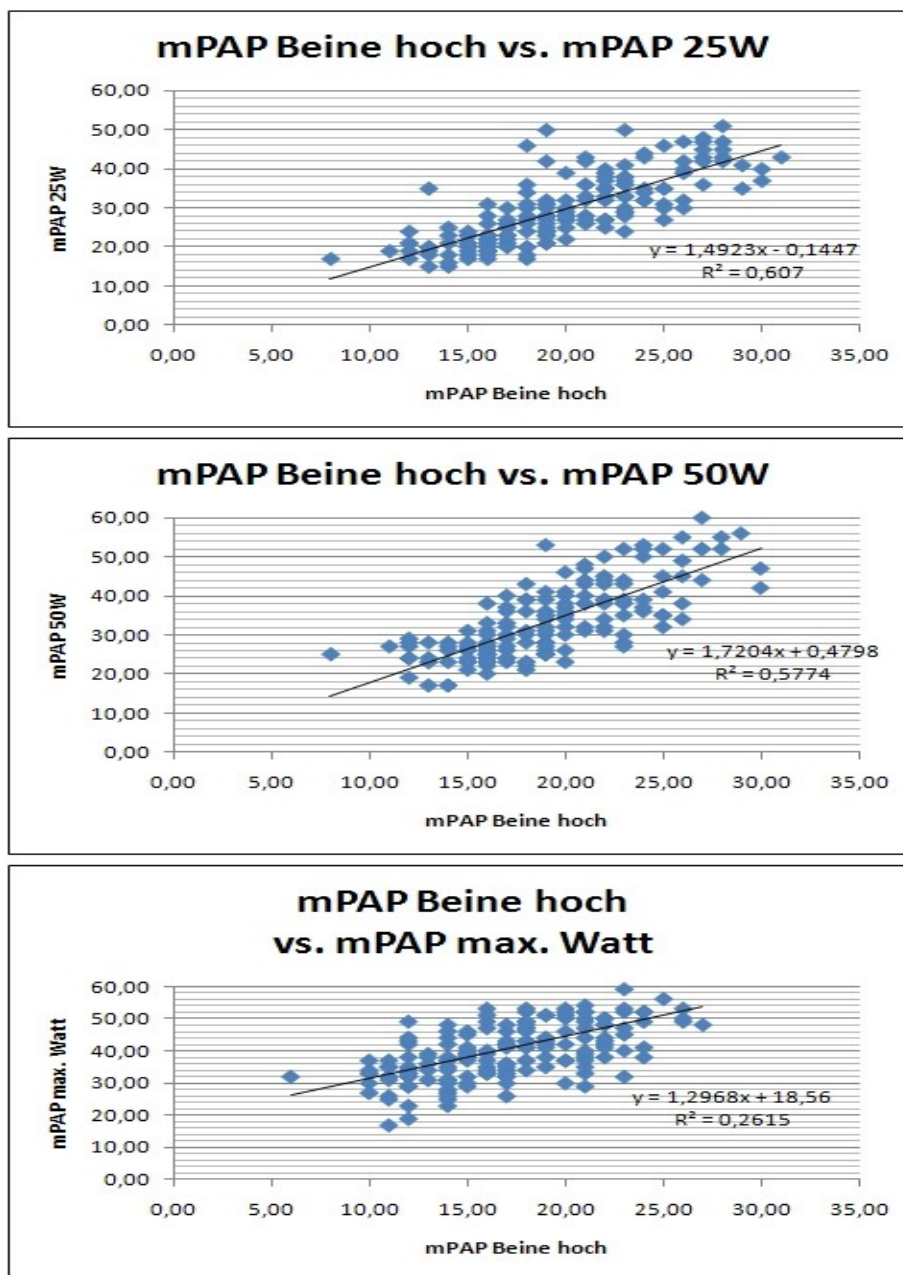


Abbildung 16: Werte mPAP Bein hoch vs. mPAP Belastung

mPAP liegend vs. mPAP Belastung

Für den Vergleich von mPAP liegend zu den Werten unter Belastung zeigte sich für 25W eine mittlere Korrelation mit einem R^2 von 0,62 ($p < 0,001$), für 50W ebenfalls eine mittlere Korrelation mit R^2 von 0,58 ($p < 0,001$) und für maximale Belastung ein R^2 von 0,26 ($p < 0,001$) was einer geringen Korrelation entspricht.

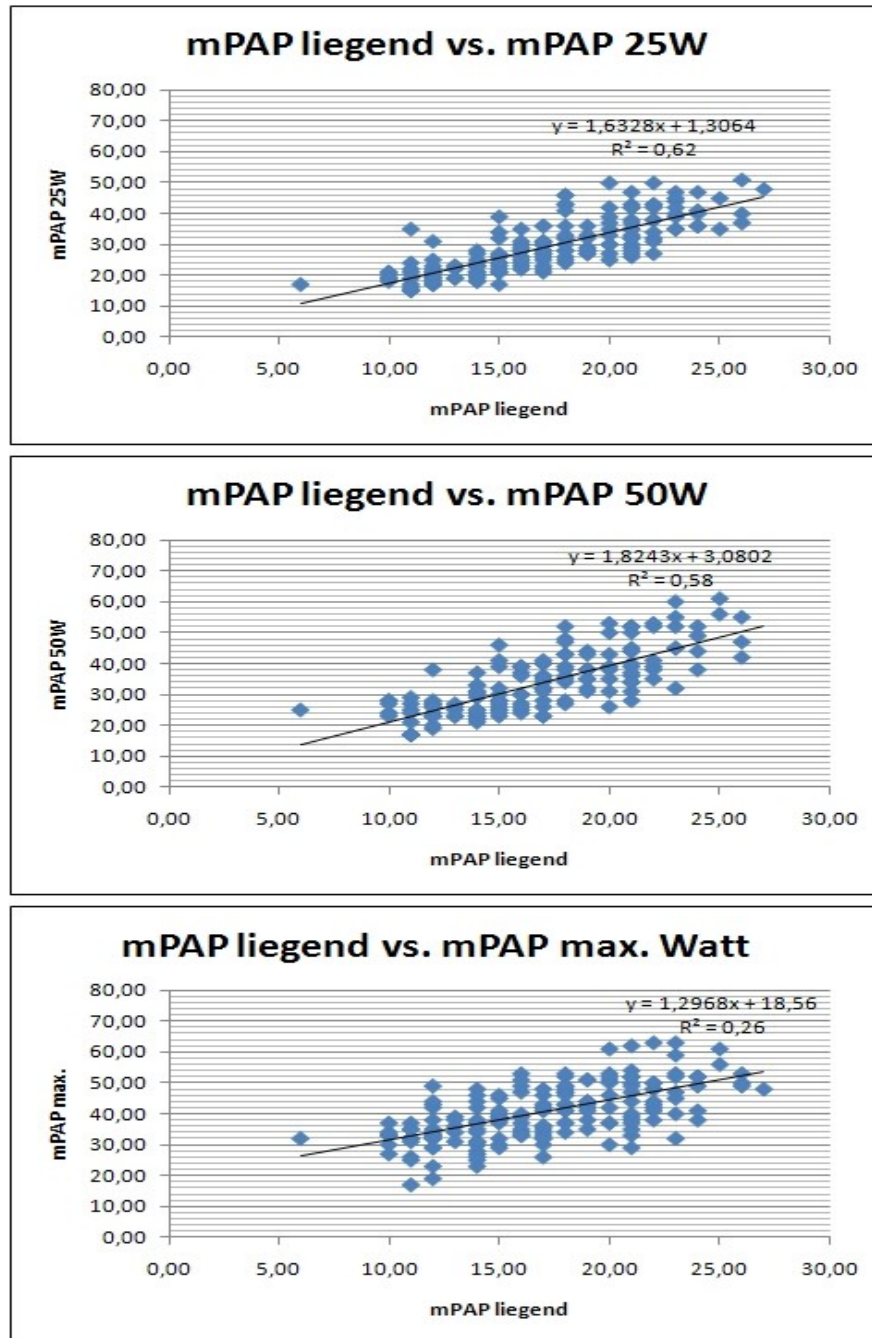


Abbildung 17: Werte mPAP liegend vs. mPAP Belastung

PAWP Beine hoch vs. PAWP Belastung

Bei Vergleich der PAWP Werte mit hochgelagerten Beinen mit jenen unter Belastung zeigte sich für 25W ein R^2 von 0,48 ($p < 0,001$), für 50W ein R^2 von 0,33 ($p < 0,001$) und für maximale Belastung ein R^2 von 0,22 ($p < 0,001$) was bei allen Werten einer geringen Korrelation entspricht.

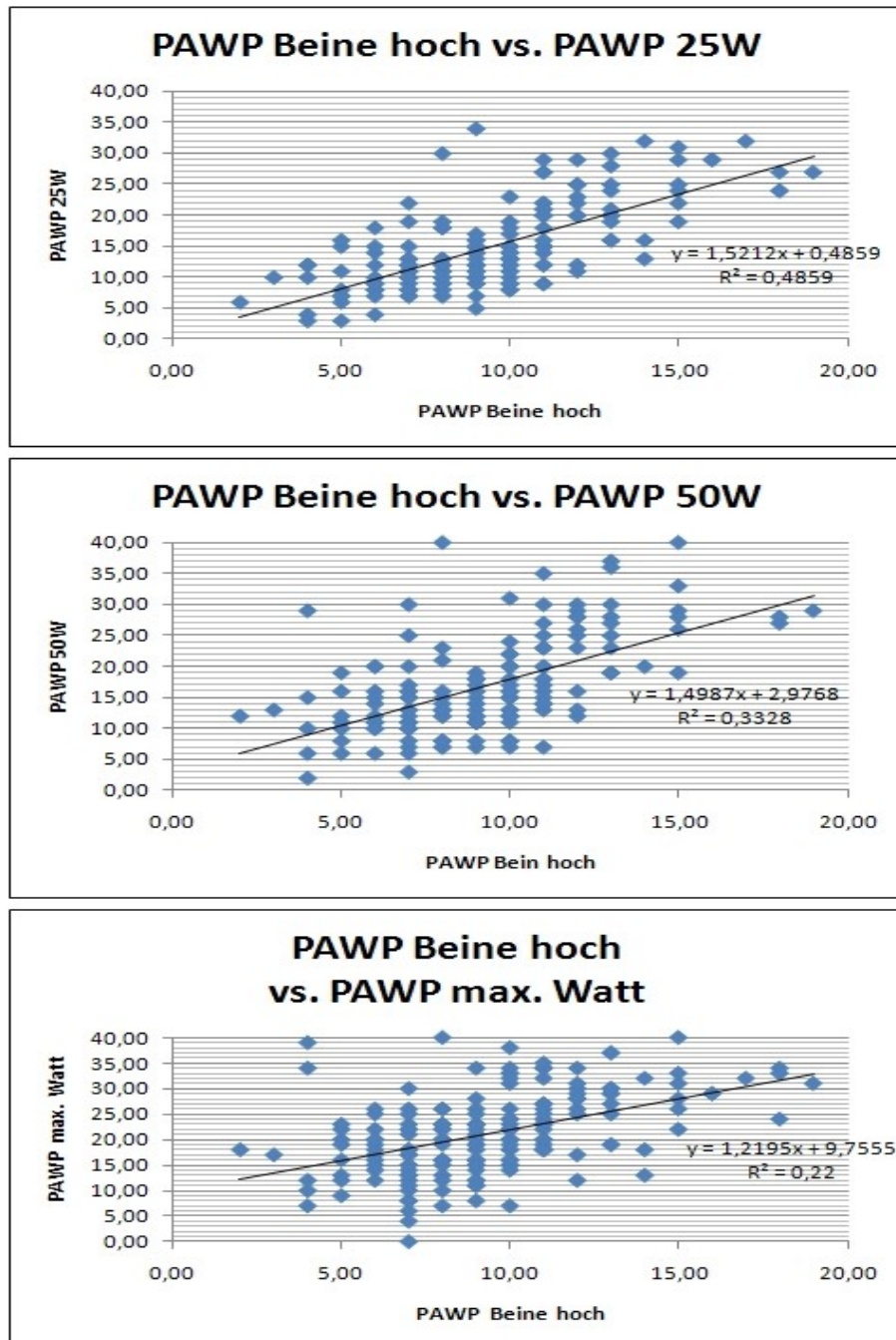


Abbildung 18: Werte PAWP Beine hoch vs. PAWP Belastung

PAWP liegend vs. PAWP Belastung

Bei einem Vergleich der PAWP liegend Werte mit den Werten unter Belastung zeigte sich für 25W Belastung ein R^2 von 0,48 ($p < 0,001$), für 50W ein R^2 von 0,33 ($p < 0,001$) und für maximale Belastung ein R^2 von 0,25 ($p < 0,001$) welche alle einer geringen Korrelation entsprechen.

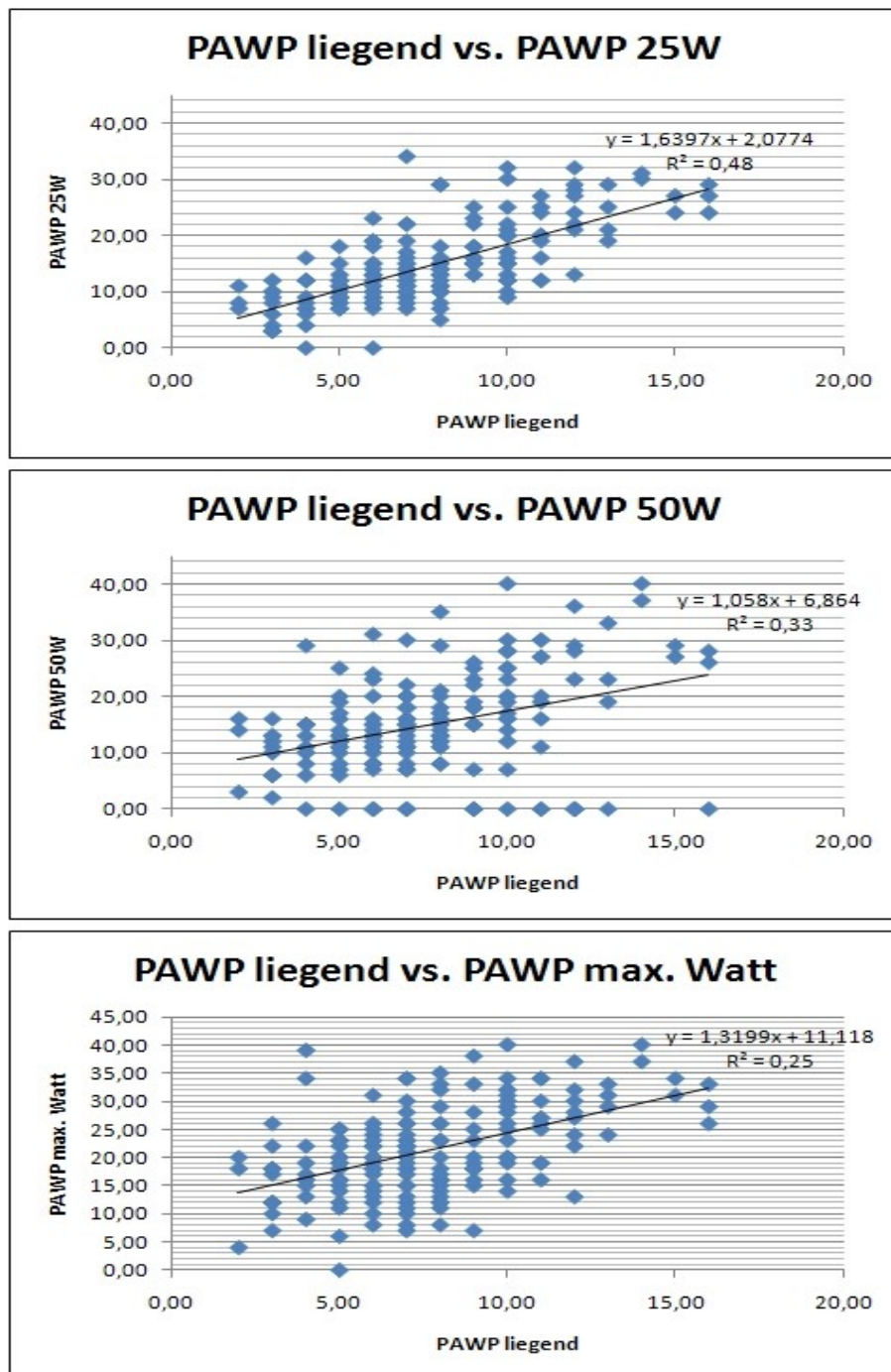


Abbildung 19: Werte PAWP liegend vs. PAWP Belastung

mPAP Δ Beine hoch vs. Belastung

Das R^2 mPAP Δ Beine hoch (die Veränderung mPAP liegend zu mPAP Beine hoch) zu 25 Watt Belastung betrug 0,004 ($p=0,17$), zu 50 Watt 0,0003 ($p=0,33$) und zur maximalen Belastung 0,002 ($p=0,23$) welche alle einer, nicht signifikanten, geringen Korrelation entsprechen.

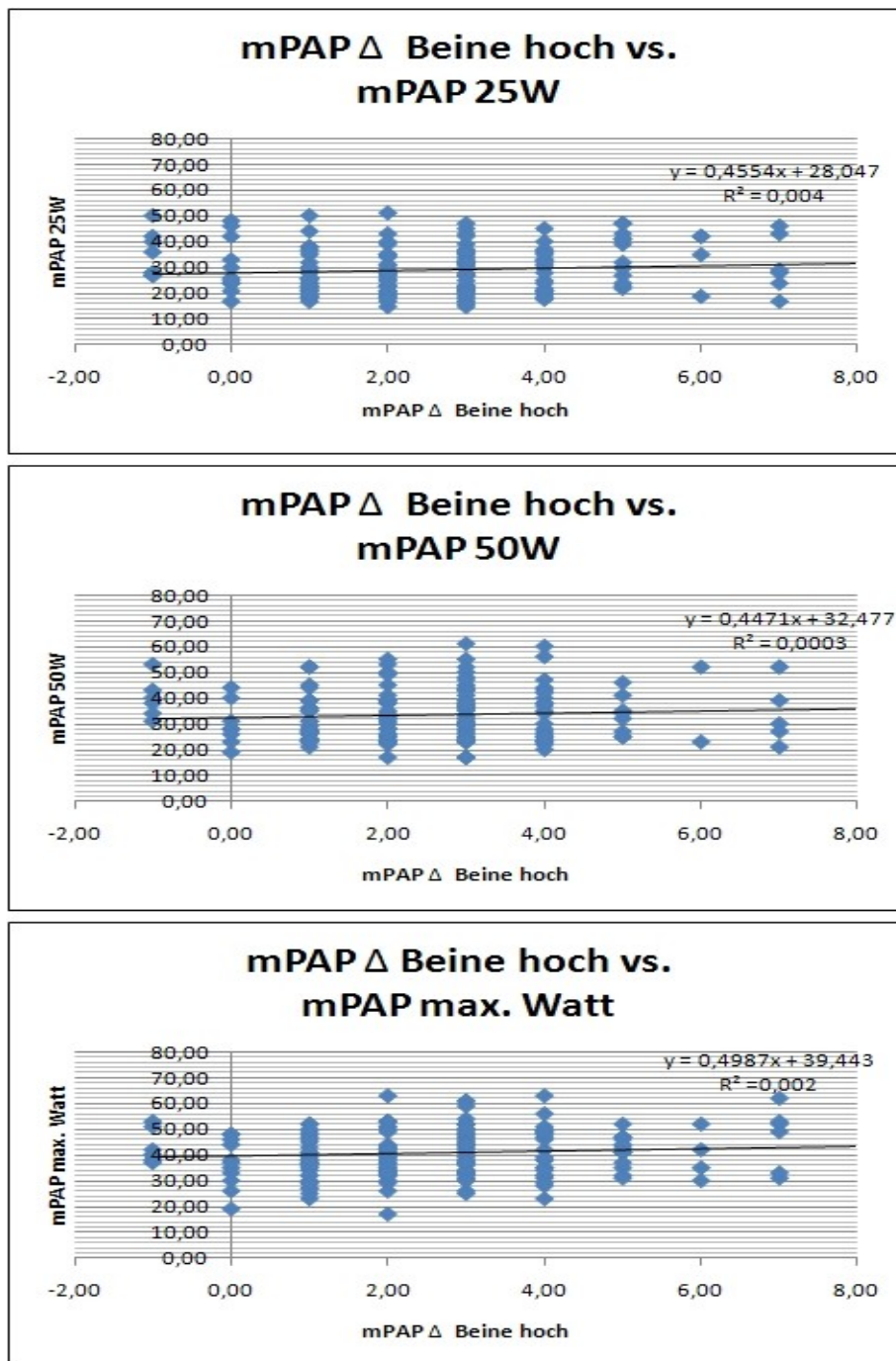


Abbildung 20: Werte mPAP Δ Beine hoch vs. mPAP Belastung

Werte PAWP Δ Beine hoch vs. Belastung

Für PAWP Δ Beine hoch zu 25W Belastung betrug R^2 -0,004 ($p=0,69$) das R^2 zu 50W Belastung -0,002 ($p=0,44$) und zu den Werten unter maximaler Belastung -0,001 ($p=0,96$). Diese Ergebnisse zeigen sowohl eine niedrige Signifikanz als auch Korrelation.

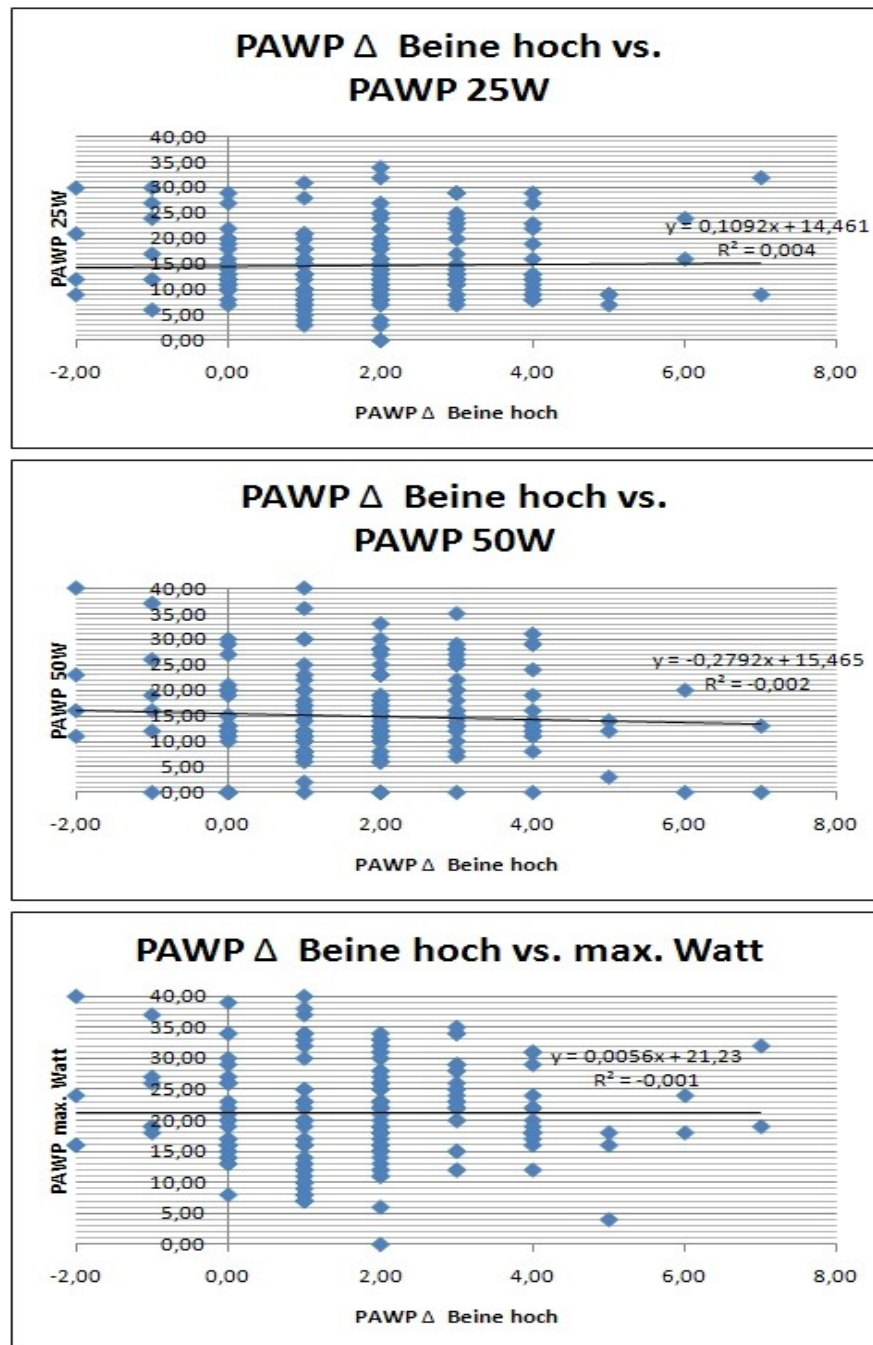


Abbildung 21: Werte PAWP Δ Beine hoch vs. PAWP Belastung

Werte mPAP Δ Beine hoch vs. mPAP Δ Belastung

Zuletzt wurden die verschiedenen PAWP und mPAP Werte und deren Veränderung zum Wert in Ruhe miteinander verglichen (Δ Beine hoch, Δ 25 Watt, Δ 50 Watt und Δ max. Watt). R^2 von mPAP Δ Beine hoch zu Δ 25 Watt betrug 0,03 ($p=0,009$) und zu 50 Watt 0,017 ($p=0,05$) und zu Δ maximale Belastung 0,01 ($p=0,07$).

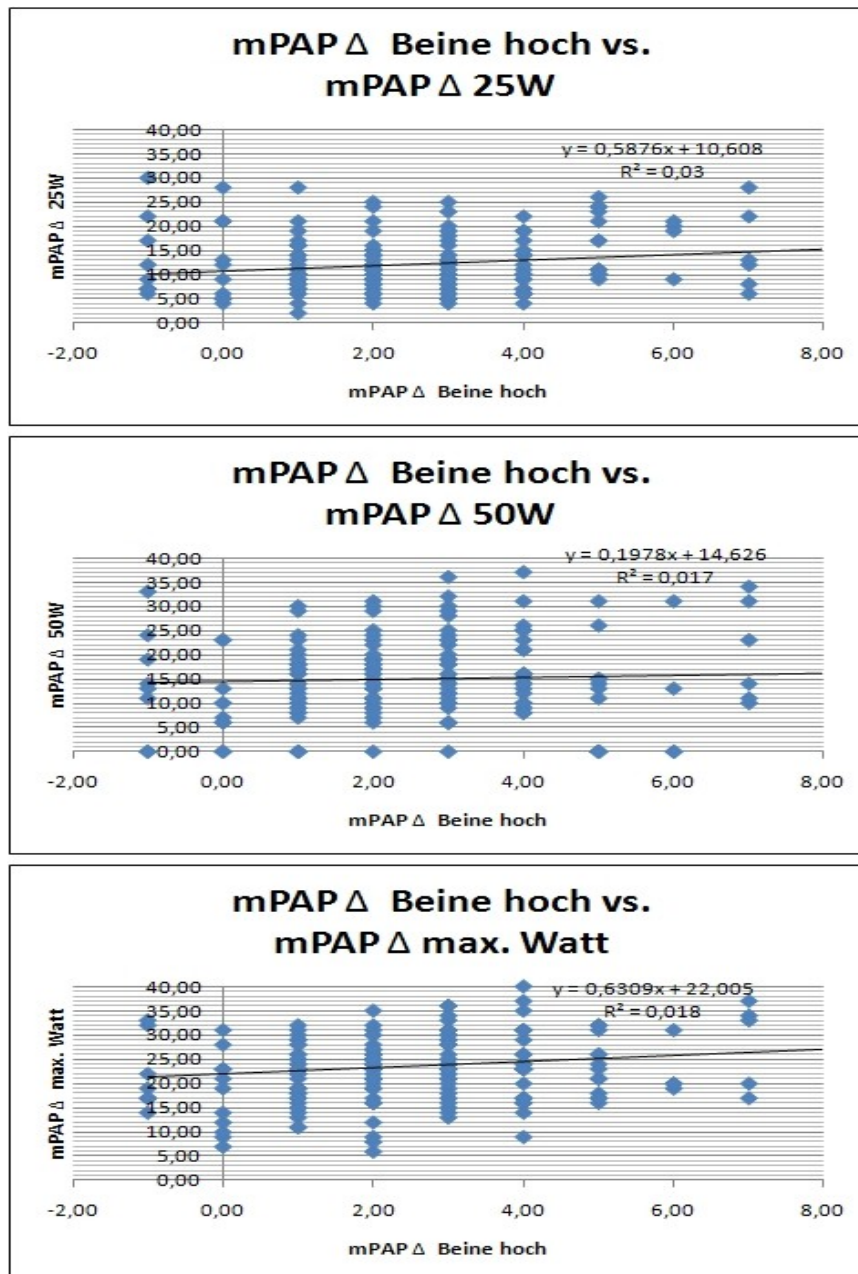


Abbildung 22: Werte mPAP Δ Beine hoch vs. mPAP Δ Belastung

PAWP Δ Beine hoch vs. PAWP Δ Belastung

Der Vergleich PAWP Δ Beine hoch zu Δ 25 Watt zeigte ein R^2 von 0,02 ($p=0,04$), zu Δ 50 Watt ein R^2 von -0,005 ($p=0,65$) und zum Δ max. Watt 0,002 ($p=0,24$).

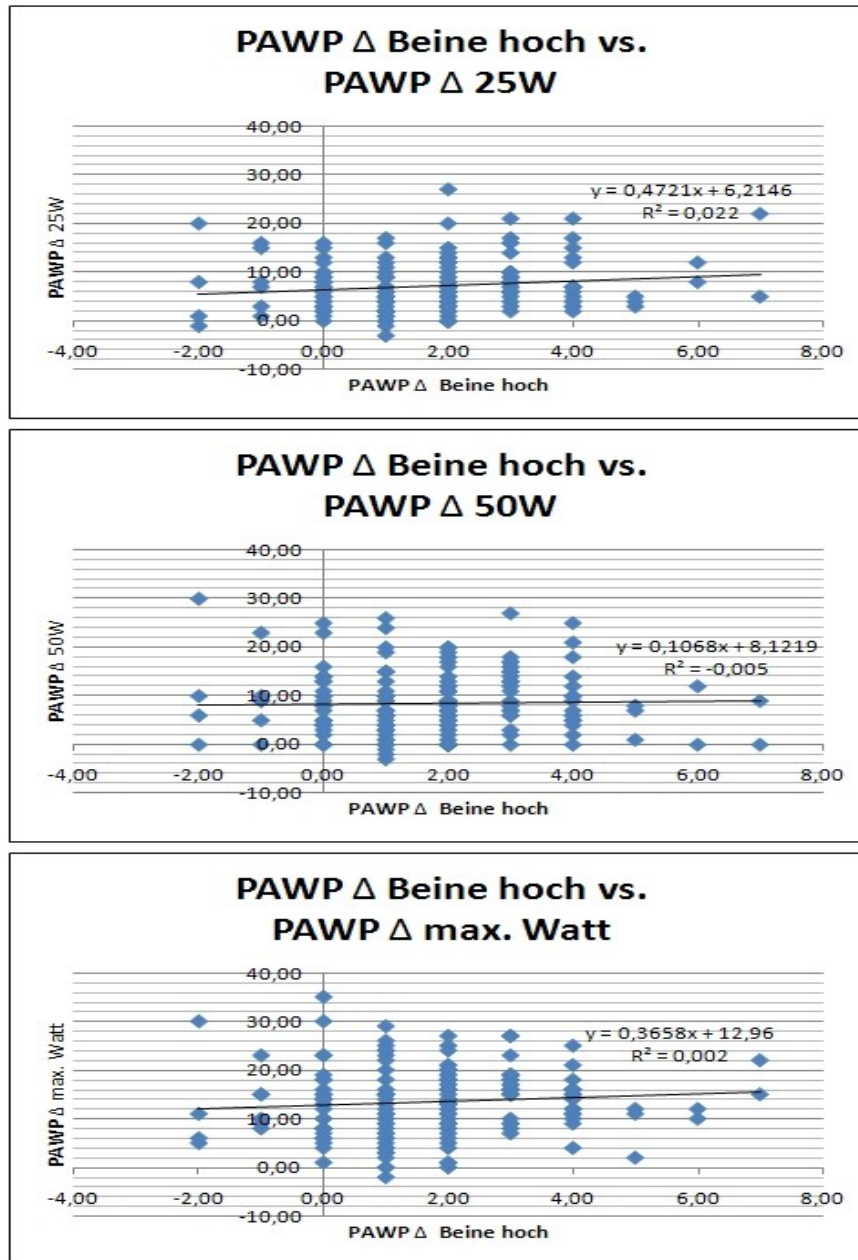


Abbildung 23: Werte PAWP Δ Beine hoch vs. PAWP Δ Belastung

Tabelle 5: Zusammenfassung: R^2 Werte für Werte liegend und Werte mit hochgelagerten Beinen

	Beine hoch
PAWP liegend	0,74
mPAP liegend	0,81

Tabelle 6: Zusammenfassung: R^2 Werte für Beine hoch und Werte unter Belastung

	25W	50W	Max. Watt
PAWP Beine hoch	0,48	0,33	0,22
mPAP Beine hoch	0,60	0,57	0,26

Tabelle 7: Zusammenfassung: R^2 Werte für Werte liegend und Werte unter Belastung

	25W	50W	Max. Watt
PAWP liegend	0,48	0,33	0,25
mPAP liegend	0,62	0,58	0,26

Tabelle 8: Zusammenfassung: R^2 Werte für Δ Beine hoch und Werte unter Belastung

	25W	50W	max. Watt
PAWP Δ Beine hoch	-0,004	-0,002	-0,001
mPAP Δ Beine hoch	0,004	-0,0003	0,002

Tabelle 9: Zusammenfassung: R^2 Werte für Δ Beine hoch und Δ Werte unter Belastung

	Δ 25 Watt	Δ 50 Watt	Δ max. Watt
PAWP Δ Beine hoch	0,02	-0,005	0,002
mPAP Δ Beine hoch	0,03	0,02	0,01

5 Diskussion

Die Untersuchung der Daten zeigte, dass die Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung in ruhig liegender Position und mit hochgelagerten Beinen sehr gut miteinander korrelieren. Es zeigte sich jedoch auch dass die Werte in liegender Position sogar eine etwas höhere Korrelation mit den Werten unter Belastung aufweisen als die Werte mit hochgelagerten Beinen.

Es konnte weder eine signifikante Korrelation zwischen dem ' Δ Beine hoch' oder dem Wert mit hochgelagerten Beinen und den absoluten Werten unter Belastung gezeigt werden, noch zeigte sich eine Korrelation zwischen Δ Beine hoch und Δ 25W, Δ 50W beziehungsweise Δ max. Belastung.

Subsumierend lässt sich sagen, dass die Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit hochgelagerten Beinen, keinen Rückschluss auf die Werte von mPAP und PAWP unter Belastung, oder deren Veränderung, zulassen.

Von der Veränderung des mPAP beziehungsweise PAWP zwischen liegender Position und der Position mit hochgelagerten Beinen auf die Veränderung unter Belastung zu schließen, ist zwar in der Theorie gut, zeigte sich aber bei dieser Untersuchung als nicht zutreffend. Somit stellt die Untersuchung mit hochgelagerten Beinen keine brauchbare Alternative zur Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung dar.

Mögliche Gründe hierfür könnten sowohl in einer zu geringen Änderung der Werte zwischen der ruhig liegenden und der Position mit erhöhten Beinen als auch in Ungenauigkeiten in den Messungen der vorliegenden Untersuchungsdaten, vor allem der Werte unter Belastung, liegen. Eine weitere Möglichkeit liegt in den Limitationen der Studie durch das Patientenkollektiv, da Patienten mit LV-Insuffizienz im Patientenkollektiv nur gering repräsentiert waren. Gerade bei diesen Patienten würde man aber theoretisch den größten Anstieg des PAWP, sowohl durch hochlagern der Beine als auch durch Belastung, erwarten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera J, Beghetti M, Corris P, Gaine S; *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*; European Heart Journal;2009;30: 2493-2537
- [2] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H; *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review*; European Respiratory Journal;2009;: 881-886
- [3] Badesch DB, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A; *Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension*; Journal of the American College of Cardiology;2009;54: S55–66
- [4] G. Simonneau, I.M. Robbins, M. Beghetti, R.N. Channick, M. Delcroix, C.P. Denton, C.G. Elliott, S.P. Gaine, M.T. Gladwin, Zhi-Cheng Jing, M. J. Krowka, D. Langleben, N. Nakanishi, R. Souza; *Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*; Journal of the American College of Cardiology;2009;54: S43-S54
- [5] Gaine SP, Rubin LJ; *Primary pulmonary hypertension*; Lancet;1998;352: 719-725
- [6] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S; *AN episeiological study of pulmonary arterial Hypertension*; European Respiratory Journal;2007;30: 104-109
- [7] Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC; *Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension*; Human Mutation;2006;27: 121-132
- [8] Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK; *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*; Journal of the American College of Cardiology;2009;54: S32-S42
- [9] Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M; *Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation*; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;2008;177: 1377-1383
- [10] Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauciulo M, Wheeler L; *Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia*; New England Journal of Medicine;2001;345: 325-334
- [11] Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, Felgendreher R, ten Freyhaus H, Grünig E, de Haan F, Hammerstingl C, Harreuter A, Hohenforst-Schmidt W, Kindermann I, Kindermann M, Kleber FX, Kuckeland M, Kübler WM, Mertens D, Mitrovic V, Opitz C, Schmeisser A, Schulz U, Speich R, Zeh W, Weil J; *Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*; Deutsche Medizinische Wochenschrift;2010;135: S102-S114
- [12] Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L; *Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure*; Journal of the American College of Cardiology;2001;37: 183-188

- [13] Oudiz R; *Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease*; Clinics In Chest Medicine;2007;28: 233-241
- [14] Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S; *Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*; Circulation;2003;108: 1839-1844
- [15] Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Le´vy A, Marrash-Chahla R, Mal H; *Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation*; Chest;2005;127: 1531-1536
- [16] Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ; *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*; New England Journal of Medicine;2001;345: 1465-1472
- [17] Galie N, Kim NHS; *Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*; Proceedings of the American Thoracic Society;2006;3: 571-576
- [18] Gabbay E, Yeow W, Playford D; *Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary Hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study*; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;2007;175: A713
- [19] Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*; New England Journal of Medicine;2004;250: 2257-2264
- [20] Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovacs G, Ley S, Meyer JF, Pabst S, Riemekasten G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Sorichter S, Winkler J, Leuchte HH; *Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie - ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*; Deutsche Medizinische Wochenschrift;2010;135: 567-577
- [21] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al; *Primary pulmonary hypertension*; Annals of Internal Medicine;1987;107: 216-223
- [22] Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM; *Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension*; American Heart Journal;2007;153: 127-132
- [23] Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM; *Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension*; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;2009;179: 615-621
- [24] Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D.; *Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease*; American Journal Roentgenology;2004;183: 65-70
- [25] Tunariu N, Gibbs SJR, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, 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;2007;48: 680-684
- [26] Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N; *Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent*; The Lancet;1999;353: 1579-1583
- [27] Naeije R. ; *Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension*; Swiss Med Weekly;2003;133: 163-169

- [28] Schulz R, Eisele HJ, Weissmann N, Seeger W; *pulmonale Hypertonie und schlafbezogene Atemstörungen*; *Pneumologie*; 2005;59: 270-274
- [29] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT; *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*; *Annals of Internal Medicine*; 1991;115: 343-349
- [30] McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS; *Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines*; *Chest*; 2004;126: 78S-92S
- [31] Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S; *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*; *Journal of the American College of Cardiology*; 2004;43: S40-S47
- [32] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories; *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2002;166: 111-117
- [33] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K; *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardio-pulmonary exercise testing*; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2002;161: 487-492
- [34] Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G; *Longterm intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*; *Journal of the American College of Cardiology*; 2002;40: 780-788
- [35] Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M; *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*; *European Respiratory Journal*; 2001;17: 647-652
- [36] Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R; *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing*; *Circulation*; 2002;106: 319-324.
- [37] Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF; *Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension*; *Chest*; 2000;117: 19-24
- [38] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K; *Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension*; *Circulation*; 2000;102: 865-870
- [39] Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, Nair D, Denton CP, Black CM; *Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension*; *European Heart Journal*; 2006;27: 1485-1494
- [40] Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M; *Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension*; *Chest*; 2006;129: 1313-1321
- [41] Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T; *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension*; *American Journal of Cardiology*; 2006;98: 525-529

- [42] Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME et al; *Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease*; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;2006;173: 744–750
- [43] Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L; *Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension*; Circulation;2003;108: 844–848
- [44] von Hintzenstern U, Sakka SG, *Praxisbuch invasives hämodynamisches Monitoring*, 2005
- [45] Polaski A, Tatro S, Luckmann J, *Luckmann's core principles and practice of medical-surgical nursing*, 1996
- [46] Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ; *Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers*; Journal of the American College of Cardiology;2006;48: 2546–2552
- [47] Rich S, Kaufmann E, Levy PS.; *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*; New England Journal of Medicine;1992;327: 76–81
- [48] Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, Nagel C, Peters K, Rosenkranz S, Schranz D, Skowasch D, Lichtblau M, Tiede H, Weil J, Ewert R; *Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*; Deutsche Medizinische Wochenschrift;2010;135: S78–S86
- [49] Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G; *Longterm response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*; Circulation; 2005;111: 3105–3111.
- [50] Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al.; *Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension*; European Respiratory Journal;2009;33: 1354–1360
- [51] The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology; *Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy*; European Heart Journal;2003;24: 761–781
- [52] Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA; *Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension?*; European Heart Journal;2009;30: 256–265
- [53] Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grünig E, Haefeli WE, Held M, Hoepfer MM, Kähler CM, Kaemmerer H, Klose H, Köllner V, Kopp B, Mebus S, Meyer A, Miera O, Pittrow D, Riemekasten G, Rosenkranz S, Schranz D, Voswinckel R, Olschewski H; *Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) - Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*; Deutsche Medizinische Wochenschrift;2010;135: S87–S101
- [54] Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A; *A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension*; European Heart Journal; 2009;30: 394–403
- [55] Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA; *Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades*; Molecular Pharmacology;1995;48: 890–896
- [56] Galie N, Manes A, Branzi A.; *Prostanoids for pulmonary arterial hypertension*; American Journal of Respiratory Medicine; 2003;2: 123–137

- [57] McLaughlin VV, Shillington A, Rich S; *Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy*; *Circulation*;2002;106: 1477–1482
- [58] Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ et.al.; *Longterm outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension*; *European Respiratory Journal*; 2009;34: 132–137
- [59] Olschewski H, Simonneau G, Galie N et. al.; *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*; *New England Journal of Medicine*;2002;347: 322–329
- [60] Ivan Robbins, MD, [online] [Zitat vom 30.Juni 2011], posted: 02/23/2006,
- [61] Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al; *Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents*; *Circulation*;1989;80: 1207-1221
- [62] Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ; *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*; *New England Journal of Medicine*;1993;328: 1732–1739
- [63] Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D; *Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease?*; *Annals of Internal Medicine*;1991;114: 464–469
- [64] Galie N, Manes A, Branzi A; *The endothelin system in pulmonary arterial hypertension*; *Cardiovascular Research*; 2004;61: 227–237
- [65] Galie` N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G; *Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial*; *Lancet*; 2008;371: 2093–2100
- [66] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; *for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, doubleblind, randomized, placebocontrolled study*; *Circulation*; 2006;114: 48–54
- [67] McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie` N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ; *Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities*; *Chest*; 2009;135: 122–129
- [68] ; *Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study*; *Journal of the American College of Cardiology*;2004;44: 1488–1496
- [69] Jing ZC, Jiang X, Wu BX, Xu XQ, Wu Y, Ma CR, Wang Y, Yang YJ, Pu JL Gao W.; *Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicentre, open-label study*; *Heart*;2009;95: 1531-1536
- [70] Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie` N; *Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension*; *Journal of the American College of Cardiology*;2009;54: S78–S84
- [71] Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M.; *Pulmonary veno-occlusive disease*; *European Respiratory Journal*;2009;33: 189–200
- [72] Humbert M, Mai`tre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G.; *Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis*; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;1998;157: 1681–1685
- [73] Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray

- JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, vanVeldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL; *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*; *European Heart Journal*; 2008;29: 2388–2442
- [74] Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL; *Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study*; *Journal of Cardiac Failure*; 2005;11: 12–20
- [75] Costard-Jackle A, Fowler MB.; *Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group*; *Journal of the American College of Cardiology*; 1992;19: 48–54.
- [76] Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ.; *Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension*; *Circulation*; 2007;116: 1555–1562
- [77] Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, Felgendreher R, ten Freyhaus H, Grünig E, de Haan F, Hammerstingl C, Harreuter A, Hohenforst-Schmidt W, Kindermann I, Kindermann M, Kleber F-X, Kuckeland M, Kübler WM, Mertens D, Mitrovic V, Opitz C, Schmeisser A, Schulz U, Speich R, Zeh W, Weil J; *Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*; *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 2010;135: 102–114
- [78] Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A; *Longterm oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease*; *American Review of Respiratory Diseases*; 1985;131: 493–498.
- [79] Agustí AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R; *Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease*; *Chest*; 1990;97: 268–275.
- [80] Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R; *Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease*; *Lancet*; 1996;347: 436–440
- [81] Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, Claussen M, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grohé C, Günther A, Halank M, Hammerl P, Held M, Krüger S, Lange TJ, Reichenberger F, Sablotzki A, Staehler G, Stark W, Wirtz H, Witt C, Behr J; *Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*; *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 2010;;135: 115–124
- [82] Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E.; *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease*; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2005;172: 189–194

- [83] Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoeper MM, Kramm T, Krüger U, Langer F, Schäfers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Wahlers T, Worth H, Mayer E; *Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010*; Deutsche Medizinische Wochenschrift; 2010;135: 125–130
- [84] Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N; *Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension*; Chest;2003;123: 338–343
- [85] Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J; *Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*; Thorax;2005;60: 707
- [86] Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W; *Longterm treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*; European Respiratory Journal;2007;30: 922–927.
- [87] Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ; *Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial*; Journal of the American College of Cardiology;2008;52: 2127–2134
- [88] Achim Bühl, *SPSS Version 16: Einführung in die moderne Datenanalyse*, 2008

7 Anhang

7.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer PH[1].....	10
Abbildung 2: Druckkurvenverlauf beim vorschieben des PAK[44].....	20
Abbildung 3: Rechtsherzkatheter und Druckkurven mit Ballonspitze an verschiedenen Punkten[45].....	21
Abbildung 4: Bestimmung des pulmonararteriellen Verschlussdruckes (PAWP)[44].....	22
Abbildung 5: Patient in ruhig liegender Position.....	22
Abbildung 6: Patient mit hochgelagerten Beinen.....	22
Abbildung 7: Patient mit Fahrrad-Ergometer.....	22
Abbildung 8: Bestimmung des HZV mittels Thermodilution[44].....	24
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen HZV und Temperaturkurve[44].....	24
Abbildung 10: Evidenzbasierter Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (nur Gruppe 1 Patienten)[1].....	34
Abbildung 11: Geschlechterverteilung im untersuchten Patientenkollektiv.....	41
Abbildung 12: Altersverteilung.....	41
Abbildung 13: Arbeitsdiagnosen.....	41
Abbildung 14: Veränderung von mPAP, PAWP und HZV (SD siehe Tabelle 4).....	42
Abbildung 15: Werte Beine hoch vs. liegend.....	42
Abbildung 16: Werte mPAP Beine hoch vs. mPAP Belastung.....	43
Abbildung 17: Werte mPAP liegend vs. mPAP Belastung.....	44
Abbildung 18: Werte PAWP Beine hoch vs. PAWP Belastung.....	45
Abbildung 19: Werte PAWP liegend vs. PAWP Belastung.....	46
Abbildung 20: Werte mPAP Δ Beine hoch vs. mPAP Belastung.....	47
Abbildung 21: Werte PAWP Δ Beine hoch vs. PAWP Belastung.....	48
Abbildung 22: Werte mPAP Δ Beine hoch vs. mPAP Δ Belastung.....	49
Abbildung 23: Werte PAWP Δ Beine hoch vs. PAWP Δ Belastung.....	50

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aktualisierte klinische Klassifikation der PH (Dana Point 2008)[1].....	3
Tabelle 2: Echokardiographische Kriterien für eine PH[1][20].....	13
Tabelle 3: Funktionelle Klassifikation der pulmonaren Hypertonie (modifiziert nach NYHA Klassifikation WHO 1998 [31])[20].....	16
Tabelle 4: Veränderung von mPAP, PAWP und HZV inkl. SD.....	42
Tabelle 5: Zusammenfassung: R ² Werte für Werte liegend und Werte mit hochgelagerten Beinen.....	51
Tabelle 6: Zusammenfassung: R ² Werte für Beine hoch und Werte unter Belastung.....	51
Tabelle 7: Zusammenfassung: R ² Werte für Werte liegend und Werte unter Belastung.....	51
Tabelle 8: Zusammenfassung: R ² Werte für Δ Beine hoch und Werte unter Belastung.....	51
Tabelle 9: Zusammenfassung: R ² Werte für Δ Beine hoch und Δ Werte unter Belastung....	51