

Diplomarbeit

Pulmonale und systemische Hämodynamik bei Belastung

eingereicht von

Ruben Ben Hartner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Pulmonologie

unter der Anleitung von

Priv.Doz.Dr. Gabor Kovacs

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, am 11.03.2019

Ruben Ben Hartner eh

Danksagungen

Ich möchte mich aufs herzlichste bei meinem Betreuer, Dr. Gabor Kovacs, für seine fortwährende Beratung und Hilfestellung beim Erstellen dieser Arbeit bedanken. Ohne seine Anleitung wäre ich wohl nicht in der Lage gewesen, diese Diplomarbeit zu schreiben, da von ihm nicht nur die Idee zu diesem Thema stammt, sondern auch das Finden einer sinnvollen Fragestellung und zielführenden Methodik fanden unter seiner Ägide statt.

Weiters möchte ich mich bei Mag.phil. Daniela Kleinschek bedanken, die die in dieser Arbeit verwendeten CAMPHOR-Daten erhoben, verwaltet und mir zur Verfügung gestellt hat, sowie mich bei Unklarheiten bezüglich dieser unterstützt hat. Diese Daten und in Folge ihre Arbeit waren essentiell für die Beantwortung meiner Fragestellung.

Gleiches gilt für Dr. Vasile Foris, der mich ebenfalls tatkräftig unterstützt indem er für mich die zugehörigen Rechtsherzkatheterdaten zusammengestellt und zur Verfügung gestellt hat. Mein Dank gilt auch Dr.rer.nat Alexander Avian, dass er mich in der statistischen Auswertung der verwendeten Daten beraten und unterstützt hat.

Zusammenfassung

Pulmonale Hypertonie ist ein Krankheitsbild, das mit einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf einhergeht. Ursachen hierfür können unter anderem linkscardial, thromboembolisch, Lungenerkrankungen oder idiopathisch sein. Die ursprüngliche Definition der pulmonalen Belastungshypertonie musste 2008 verworfen werden, da der pulmonalarterielle Druck bei Belastung vom CO und Alter der Patientinnen und Patienten abhängig ist, und ein simpler Grenzwert die Realität daher nicht akkurat abbildete. Seither wird über eine neue Definition für die Belastungshypertonie diskutiert. 2017 hat die European Respiratory Society dazu eine Stellungnahme veröffentlicht, in der sie die Bedeutung des Herzminutenvolumens(HMV) in Relation zum mPAP betonte, und eine neue Definition für pulmonale Hypertonie bei Belastung vorschlug. Aktuell gibt es keine Studien, die Veränderungen im pulmonalen Druck bei Belastung in Relation mit den Veränderungen des systemischen Drucks setzen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen der pulmonalen und der systemischen Hämodynamik bei Belastung. Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass es eine Assoziation zwischen pulmonaler und systemischer Hämodynamik bei Belastung gibt, und dass diese bei Patientinnen und Patienten mit Pathologien der linken Herzhälfte stärker ist. Um diese Hypothese zu überprüfen wurden die Daten von 268 Rechtsherzkatheteruntersuchungen ausgewertet und ein Korrelationskoeffizient zwischen mPAP und mSAP errechnet für Ruhe, 25W, 50W und maximale Belastung sowie für die Differenzwerte zwischen Ruhe und 25W, Ruhe und 50W und Ruhe und maximaler Belastung. In weiterer Folge wurden mehrere Subgruppenanalysen durchgeführt, um einen etwaigen Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten bei normaler und veränderter pulmonaler Hämodynamik nach dem aktuellen Vorschlag der ERS sowie bei Unterschieden in maximalen PAWP, systolischen Blutdruck und Anzahl cardialer Begleiterkrankungen zu ermitteln.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt, 73% waren weiblich, 58% hatten kardiale Comorbiditäten und 32% litten an einer Kollagenose. In der Gesamtpopulation war der mPAP im Median 18mmHg und der mSAP 84mmHg. Der PVR war im Median 1,86WU.

Für die Gesamtpopulation fand sich bei allen Belastungsstufen eine signifikante Korrelation, die in Ruhe fehlte. Am stärksten war diese für die Differenz zwischen Ruhe und 25W ($p=0,353$; $p<0.001$). Die stärkste Korrelation zwischen den Differenzwerten zwischen Ruhe und Belastung von systemischem und pulmonalem Druck fand sich mit

$\rho=0,397$ ($p<0,001$) in der Gruppe mit Belastungs-PH bei der Differenz zwischen Ruhe und 25W Belastung. Cardiovasculäre Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder arterielle Hypertonie, haben einen starken Einfluss auf den Zusammenhang zwischen systemischer und pulmonaler Belastungshämodynamik. Patientinnen und Patienten mit cardiovasculären Erkrankungen erreichen bei im Durchschnitt niedrigeren Herzminutenvolumina höhere mPAP und PVR-Werte. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen pulmonalen und systemischen Druckwerten bei Belastung, der in Ruhe fehlt. Dieser Zusammenhang ist schwach und von zahlreichen cardiovasculären Faktoren abhängig.

Abstract

Pulmonary hypertension is a condition associated with an increase in pressure in the pulmonary circulation. Possible causes include left heart or lung diseases, thrombotic embolisms and idiopathic PH. The original definition for exercise pulmonary hypertension had to be abandoned in 2007, because the pulmonary arterial pressure at exercise is dependent of CO and age, and so a simple threshold value didn't portrait reality accurately. Since then it had been discussed, how a new definition could be found. In 2017 the European Respiratory Society published a statement, in which it emphasized the importance of cardiac output in relation to the mean pulmonary artery pressure, and suggested a new definition for exercise PH. There are no studies at the moment that compare the changes in pulmonary vascular pressure with the changes in systemic pressure during exercise.

This thesis centers on the correlation between the pulmonary and systemic haemodynamics during exercise. The hypothesis of this thesis is that there is a link between pulmonary and systemic pressures, and that the correlation is stronger in patients with left heart disease. In order to test this hypothesis, the data of 268 right heart catheterizations were analyzed and a correlation coefficient for mPAP and mSAP has been calculated at rest, 25W, 50W and maximal exercise as well as the difference between rest and 25W, rest and 50W and rest and maximal exercise. Following this, multiple subgroups have been established to compare patients regarding their pulmonary exercise haemodynamics, systolic BP at maximal exercise, PAWP at maximal exercise and number of cardiovascular diseases. The patients were 60 years in mean, 73% were female, 58% had a cardiovascular disease and 32% were suffering from a form of connective tissue disease. The median mPAP was 18mmHg and the mean mSAP was 84mmHg for the examined population. The median PVR was 1,86WU.

There was a significant correlation at every level of exercise for the population as a whole. This correlation was absent at rest. The correlation was at its strongest when looking at the difference between rest and 25W of exercise ($\rho=0,353$; $p<0.001$).

The strongest correlation between the differences of rest and exercise of systemic and pulmonary pressure was seen for the group with exercise PH at the difference between rest and 25W ($\rho=0,397$ ($p<0,001$)). Cardiovascular diseases, like arrhythmia or arterial hypertension, have a strong effect on the association between systemic and pulmonary pressure. Patients suffering from cardiovascular diseases had in mean a lower cardiac output and higher mPAP and PVR values.

There is a correlation between pulmonary and systemic pressure values at exercise, which is missing at rest. This correlation is weak and dependent on multiple cardiovascular factors.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Pulmonale Hypertonie	1
1.1 Definition	1
1.2 Klassifikation	2
1.3 Klinik	4
1.3.1 WHO-FC	5
1.4 Diagnostik	5
1.4.1 EKG	6
1.4.2 Thoraxröntgen	6
1.4.3 Computertomographie	6
1.4.4 Magnetresonanz	7
1.4.5 Echokardiographie	8
1.4.6 Spirometrie	8
1.4.7 6-Minuten-Gehtest	9
1.4.8 Ventilations/Perfusionsszintigraphie	9
1.4.9 Laboruntersuchungen	10
1.4.10 Rechtsherzkatheter	10
1.4.11 Diagnosealgorithmus	12
1.5 Pathophysiologie und Therapie	12
1.5.1 PAH	12
1.5.2 PH-LHD	20
1.5.3 PH bei Lungenerkrankungen	21
1.5.4 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	22
1.5.5 PH unklarer oder multifaktorieller Genese	25
1.5.6 Pulmonale Hypertonie bei Belastung	25
2 Systemischer Blutdruck bei Belastung	28
2.1 Physiologische Reaktion auf Belastung	28
2.2 Überproportionale Drucksteigerung bei Belastung	28
2.3 HRE und PH	30
3 Material und Methoden	30
3.1 Fragestellung	30
3.2 Datenanalyse	31
4 Ergebnisse – Resultate	33
4.1 Hauptanalyse	33
4.2 Normale gegen pathologische pulmonale Hämodynamik	34
4.3 PAWP <20 gegen ≥ 20 mmHg	36
4.4 RRsysmax <200 gegen ≥ 200 mmHg	37
4.5 Anzahl cardialer Erkrankungen	39
5 Diskussion	40
5.1 Hauptanalyse	41
5.2 Normale gegen pathologische Hämodynamik	43
5.3 PAWP <20 gegen ≥ 20 mmHg	47
5.4 RRsysmax <200 gegen ≥ 200 mmHg	49

5.5	Cardiale Begleiterkrankungen	53
5.6	Conclusio	56
6	Literaturverzeichnis	56

Glossar und Abkürzungen

Mittlerer pulmonalarterieller Druck	mPAP
Mittlerer systemischer arterieller Druck	mSAP
Herzminutenvolumen	HMV
=Cardiac output	CO
Totaler pulmonaler Gefäßwiderstand	TPR
Wood Units	WU
Pulmonalarterieller Wegedruck	PAWP
Pulmonaler Gefäßwiderstand	PVR
Pulmonale Hypertonie	PH
Pulmonalarterielle Hypertonie	PAH
Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie	CTEPH
chronisch thromboembolische Lungenerkrankung	CTED
WHO Funktionsklasse	WHO-FC
Ultraschallcardiographie	USKG
Pulmonale venookklusive Erkrankung	PVOD
Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität	DLCO
Calciumkanalblocker	CCB
bone morphogenetic protein	BMP
BMP-Rezeptor Typ 2	BMPR-2
Idiopathische PAH	IPAH
Erbliche PAH	HPAH
Langzeit-Sauerstofftherapie	LTOT
Phosphodiesterase Typ 5	PDE-5
Cyclisches Guanosinmonophosphat	cGMP
PH durch Linksherzerkrankungen	PH-LHD
Transpulmonaler Gradient	TPG
Diastolischer Druckgradient	DPG
Isoliert postkapilläre PH	IpcPH
kombiniert post- und präkapilläre PH	CpcPH
ventrikuläres Unterstützungssystem	VAD
Kohlendioxid-Partialdruck	pCO ₂

Pulmonalarterielle Embolie	PAE
Extrakorporale Membranoxygenierung	ECMO
Neue orale Antikoagulantien	NOAK
Pulmonale Ballonangioplastie	BPA
Systemische Sklerose	SSc
Rechtsatrialer Druck	RAP
Systemischer Gefäßwiderstand	SVR
Überproportionale Drucksteigerung bei Belastung	HRE
Differenz zwischen SAP bei Ruhe und bei Belastung	Δ SAP
Differenz zwischen PAP bei Ruhe und bei Belastung	Δ PAP
Differenz zwischen Ruhe und maximaler Belastung	$\Delta_{\text{Max-Ruhe}}$
Differenz zwischen Ruhe und 50W Belastung	$\Delta_{50\text{W-Ruhe}}$
Differenz zwischen Ruhe und 25W Belastung	$\Delta_{25\text{W-Ruhe}}$
Systemischer Blutdruck	RR
Systolischer Blutdruck bei maximaler Belastung	RR _{sysmax}

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplots von mSAP und mPAP bei Ruhe und bei Belastung für das gesamte Patientenkollektiv	42
Abbildung 2: Boxplots der Differenzwerte von mPAP und mSAP für das gesamte Patientenkollektiv	43
Abbildung 3: mPAP und mSAP im gesamten Patientenkollektiv.....	43
Abbildung 4: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik.....	44
Abbildung 5:Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik	44
Abbildung 6: mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik	45
Abbildung 7: Differenzwerte von mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik.....	45
Abbildung 8: PVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik	46
Abbildung 9: SVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik	46
Abbildung 10: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung	47
Abbildung 11: Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung	48
Abbildung 12: PVR und CO über verschiedene Belastungsstufen bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung	48
Abbildung 13: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach systolischen systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung.....	49
Abbildung 14:Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach systolischen systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung	49
Abbildung 15: mPAP und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung	50
Abbildung 16:mSAP und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung	50
Abbildung 17: PVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung	51

Abbildung 18: SVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung	51
Abbildung 19: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen.....	53
Abbildung 20:Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen	54
Abbildung 21: mPAP und CO über mehrere Belastungsstufen bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen	55
Abbildung 22: PVR und CO über mehrere Belastungsstufen bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation	33
Tabelle 2: Ruhehämodynamik der Gesamtpopulation	34
Tabelle 3: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman in der Gesamtpopulation .	34
Tabelle 4: Patientencharakteristika bei Einteilung der Patientenpopulation in normale pulmonale Belastungshämodynamik und Belastungs-PH.....	35
Tabelle 5: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung in normale pulmonale Belastungshämodynamik und Belastungs-PH.....	36
Tabelle 6: Patientencharakteristika bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung	36
Tabelle 7: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung	37
Tabelle 8: Patientencharakteristika bei Einteilung nach systolischen systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung	38
Tabelle 9: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung nach systolischen systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung.....	39
Tabelle 10: Patientencharakteristika bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen.....	40
Tabelle 11: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen.....	40

1 Pulmonale Hypertonie

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen pulmonaler und systemischer Hämodynamik bei Belastung. Sie soll erforschen, wie sich die Beziehung dieser, repräsentiert durch mPAP respektive mSAP, bei verschiedenen Belastungsstufen verhält, sowohl als Absolutwerte als auch als Differenz zum Ruhezustand. In dieser Arbeit habe ich bei Verwendung von Fachbegriffen mit lateinischer Wurzel im Allgemeinen die lateinische Schreibform bevorzugt.

1.1 Definition

Die pulmonale Hypertonie ist ein Krankheitsbild, das sich durch eine Veränderung der Hämodynamik im kleinen Kreislauf auszeichnet. Sie ist definiert über den mittleren Pulmonalarteriellen Druck (mPAP). Ein mPAP bis 20mmHg gilt als normal, steigt dieser in Ruhe über 25mmHg spricht man laut aktueller Definition von pulmonaler Hypertonie. Die Bedeutung eines Drucks zwischen diesen Werten, der in mehreren Studien als Borderline Druckerhöhung bezeichnet wird, ist strittig. Im Zuge des sechsten World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nizza erarbeitete eine Taskforce Vorschläge zur Anpassung der Definition der präkapillären PH-Formen, die im Januar 2019 veröffentlicht wurden. Sie schlägt vor, dass alle präkapillären Formen zusätzlich zu einem erhöhten mPAP durch einen Anstieg des PVR über 3 Wood Units(WU) und einen pulmonalarteriellen Wedgedruck (PAWP) ≤ 15 mmHg definiert werden, nicht nur Formen der Gruppe 1. Die Mitglieder der Task Force sprechen sich ebenfalls für eine Anpassung der Klassifikation aus, vorwiegend mit der Anpassung der Gruppen 1 und 5(1–4). Die ursprüngliche Definition für pulmonale Hypertonie bei Belastung als >30 mmHg musste 2008 verworfen werden, da gezeigt werden konnte, dass der Druck bei Belastung stark vom Alter der Patientinnen und Patienten und der Intensität der Belastung abhängt, was durch den bisherigen Grenzwert nicht korrekt dargestellt werden konnte(5). Mehrere neue Studien beschäftigen sich mit Möglichkeiten, die Definition der Belastungshypertonie anzupassen. Die European Respiratory Society hat dazu 2017 eine Stellungnahme veröffentlicht, in der sie die Bedeutung des Herzminutenvolumens(HMV=CO) in Relation zum mPAP betonte, und eine neue Definition für pulmonale Hypertonie bei Belastung vorschlug. Diese definiert sich durch einen mPAP in Ruhe <25 mmHg und bei Belastung einen mPAP >30 mmHg und einen gesamten pulmonalen Gefäßwiderstand(TPR) über 3 (WU). Der TPR ist definiert als der Quotient aus mPAP/HMV, und 1WU ist folglich 1mmHg/L/min(3).

Ein weiterer wichtiger Kennwert ist der pulmonalarterielle Wedge-Druck, oder kurz PAWP. Der Wedge-Druck wird während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen, indem ein gefüllter Ballon vom rechten Atrium in die Pulmonalgefäße eingeführt und vorgeschoben wird, bis dieser das Gefäß vollständig blockiert. Der hinter diesem Ballon gemessene Druck ist postkapillär und entspricht dem Druck im linken Vorhof. Die Normwerte sind definiert als 5-12mmHg, und Werte über 15mmHg können auf Linksherzerkrankungen hinweisen, allerdings schließt ein normaler Wedge-Druck diese nicht aus(1).

1.2 Klassifikation

Je nach Ort und Ursache der Druckerhöhung lässt sich die pulmonale Hypertonie in eine von fünf klinischen Gruppen respektive eine ihrer Subgruppen einteilen. Diese sind den ESC/ERS Guidelines von 2015 entsprechend:

Gruppe 1: pulmonale arterielle Hypertonie. Sie ist definiert als Präkapilläre Hypertonie deren Ursache nicht von einer anderen Gruppe beschrieben wird. Folglich findet sich bei einem mPAP >25mmHg gleichzeitig ein normaler Wedge-Druck und ein PVR >3WU. Die Ursachen können erblich sein, durch exogene Noxen verursacht werden oder mit Erkrankungen wie Systemischer Sklerose, HIV, portaler Hypertonie, Schistosomiasis oder angeborenen Herzfehlern assoziiert sein(2).

In Gruppe 1 gibt es noch zwei Subgruppen. Gruppe 1' umfasst präkapilläre Drucksteigerungen durch die nicht thrombembolische Okklusion von Pulmonalvenen und kapilläre Hämangiomatose. Gruppe 1'' beschäftigt sich mit der persistierenden pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen(2).

Gruppe 2: Pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankungen. In dieser Gruppe tritt der Hochdruck als Folge einer Funktionseinschränkung der linken Herzhälfte mit daraus folgendem Rückstau in die Lungenstrombahn auf. Folglich kommt es hier auch zu einer Erhöhung des Wedge-Druck.

Die auslösenden Erkrankungen umfassen systolische und diastolische Dysfunktionen und Klappenfehler genauso wie kongenitale Cardiomyopathien und Stenosen der Lungenvenen. Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei Patientinnen und Patienten mit Linksherzerkrankungen ist, abhängig von Art und Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, hoch. So leiden bei schwerer systolischer linksventrikulärer Dysfunktion bis zu 60% auch unter pulmonaler Hypertonie, und bei symptomatischen Mitralklappenfehlern sind nahezu alle Patientinnen und Patienten ebenso von pulmonaler Hypertonie betroffen(2).

Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie durch Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie. Die Auslösenden Erkrankungen dieser Gruppe sind sehr heterogen und umfassen genetische, infektiöse und toxische Ursachen, sie können obstruktiv, restriktiv oder beides sein. Die häufigsten Erkrankungen sind COPD und interstitielle Lungenerkrankungen, aber auch pulmonale Hypertonie durch Schlaf-assoziierte Atemstörungen und chronische Höhenexposition gehören in diese Gruppe. Zusätzlich ist zu sagen, dass es oft schwer ist, eine Kausalität festzustellen und von einer mehr oder weniger zufälligen Komorbidität zu unterscheiden(2).

Gruppe 4: Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie(CTEPH) und andere pulmonalarterielle Obstruktionen. Diese Gruppe umfasst neben einer anhaltenden Drucksteigerung nach einer Pulmonalarterienembolie auch Arteritiden, angeborene Pulmonalarterienstenosen und Gefäßtumore wie beispielsweise Angiosarkome. Auch Obstruktionen durch Konglomerate aus bestimmten Parasiten zählen in diese Gruppe. Diese Gruppe betrifft nur äußerst selten Kinder und Jugendliche. Sollten alle Kriterien einer CTEPH bestehen, aber die pulmonalen Druckwerte bei Ruhe normal bleiben, spricht man von chronisch thromboembolischer Lungenerkrankung (CTED). In diesem Fall sollte die Therapie individuell an die Betroffenen angepasst werden(2,6).

Gruppe 5: Gruppe 5 umfasst viele verschiedene auslösende Krankheitsbilder, die primär gemeinsam haben, dass die Mechanismen, über die sie pulmonale Hypertonie verursachen, größtenteils unklar sind. Mögliche Faktoren sind zum Beispiel Vasokonstriktion oder Kompression von außen. Ebenfalls in diese Gruppe gehören multifaktorielle Geschehen und Erkrankungen, die sich nicht in eine andere Gruppe klassifizieren lassen, da sie über verschiedene Mechanismen zur PH führen können. Ein Beispiel hierfür ist die Sarkoidose(2,4).

Die Gruppe ist weiter untergliedert in hämatologische Auslöser, zum Beispiel chronisch hämolytische Anämie oder nach einer Splenektomie, systemische Erkrankungen wie Sarkoidose oder Neurofibromatose, Stoffwechselstörungen, beispielsweise Schilddrüsenstörungen, und andere. Unter die letzte Kategorie fallen chronisches Nierenversagen, thrombotische Mikroangiopathie in Folge von Lungentumoren und die segmentale pulmonale Hypertonie(2).

Die European Respiratory Society hat die Wiedereinführung einer definierten pulmonalen Hypertonie bei Belastung diskutiert, da die Druckveränderungen bei Belastung Zeichen für verschiedene pulmonale und cardiale Krankheitsbilder sein können, und auch bei

bekannten Herz- oder Lungenerkrankungen ohne starke Veränderung der Ruhehämodynamik eine bisher unerklärliche Belastungsdyspnoe erklären. In Folge sind Daten zur Belastungshämodynamik auch wertvoll in bestimmten Therapieentscheidungen, beispielsweise ob eine Intervention bei Mitral- oder Aortenstenose indiziert ist. Auch wenn die Klassifikation zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 aufgrund grenzwertiger PAWP-Werte erschwert ist, sind Belastungswerte in der Differenzierung hilfreich. Zu guter Letzt kann im Follow-up von Patientinnen und Patienten der Therapieerfolg und die Funktionalität des rechten Ventrikels besser beurteilt werden.

Die prognostische Bedeutung muss noch weiter erforscht werden, und auch zur gezielten Therapie der pulmonalen Belastungshypertonie gibt es noch kaum Studien(3).

1.3 Klinik

Die Symptome der pulmonalen Hypertonie sind unspezifisch und teilweise abhängig von der auslösenden Ätiologie. Die häufigsten Symptome sind primär eine Folge eines fortschreitenden Rechtsherzversagens. In frühen Krankheitsstadien treten diese bei Anstrengung auf und umfassen Atemnot, Erschöpfung, Angina pectoris bis hin zu Synkopen. Seltener kommt es zu einem trockenen Husten und belastungsinduzierter Übelkeit und Erbrechen(2).

Mit fortschreitendem Rechtsherzversagen kommt es zu einem systemischen Flüssigkeitsrückstau und folglich zu Ödemen der unteren Extremität, Hepatomegalie, Splenomegalie und Aszites(2).

Weitere Symptome werden durch mechanische Belastung der pulmonalen Gefäße und die veränderte Blutdistribution verursacht. Diese können beispielsweise Hämoptysen durch die Ruptur von Bronchialarterien, Heiserkeit durch eine Kompression des N. laryngeus recurrens oder pfeifende Atemgeräusche durch Druck auf die Atemwege sein. Symptome einer Angina pectoris können durch Kompression der Arteria coronaria sinistra verursacht werden. Bei starker Dilatation der Arteria pulmonalis kann es zu einer Dissektion und in Folge einer Herzbeutelamponade kommen.

In der klinischen Untersuchung präsentieren sich oft ein betonter zweiter Herzton über den Pulmonalisareal, ein pansystolisches Herzgeräusch durch eine Trikuspidalinsuffizienz oder ein Diastolikum durch eine Pulmonalinsuffizienz(2).

Während die Klinik nicht zur Diagnose einer pulmonalen Hypertonie ausreicht, kann sie jedoch Hinweise auf mögliche zugrunde liegende Ursachen geben. So deuten Spidernaevi und Palmarerytheme auf eine Lebererkrankung, Teleangiektasien, Sclerodaktylie und

digitale Ulcerationen sind Zeichen einer Sklerodermie. Pathologische Rasselgeräusche deuten auf interstitielle Lungenerkrankungen(2).

1.3.1 WHO-FC

Die Schwere einer pulmonalen Hypertonie kann mittels der Funktionellen Klasse beurteilt werden. Hierbei wird analog zur NYHA-Klassifikation je nach Belastung bei Auftreten von Symptomen eine Klasse von I bis IV vergeben, wobei I keiner Leistungseinschränkung oder Atemnot nur bei sehr großer Belastung entspricht, und bei IV schon bei geringsten Belastungen oder auch in Ruhe Symptome auftreten. Die WHO-FC dient der Risikoeinschätzung und zur Beurteilung eines Therapieerfolgs(2).

1.4 Diagnostik

Aufgrund der verschiedenen Ätiologien der pulmonalen Hypertonie umfasst die Diagnostik kardiologische, pulmonologische und radiologische Untersuchungen, um Ursache und Schwere der Erkrankung zu verifizieren. Diese Diagnostik wird bei einem klinischen Verdacht eingeleitet. Da die Klinik aber eher unspezifisch ist und PH vergleichsweise selten und schwer zu diagnostizieren, haben Patientinnen und Patienten bei Zuweisung zu einem geeigneten Zentrum meist bereits umfangreiche Untersuchungen hinter sich.

Die Diagnostik beginnt bei klinischem Verdacht auf PH meist mit einer auffälligen Ultraschallcardiographie (USKG) und befasst sich dann nacheinander mit den Formen der PH, von häufig zu selten. Zuerst werden Erkrankungen der Lunge oder des linken Herzen in Betracht gezogen, dann CTEPH und zuletzt Formen aus Gruppe 1 und 5.

Der Verdacht auf eine PH und damit eine Einleitung der Diagnostik ist insbesondere gerechtfertigt, wenn neben klinischen Symptomen wie Belastungsdyspnoe auch einerseits Risikofaktoren für eine PH bekannt sind und andererseits kardiovaskuläre Risikofaktoren fehlen. Zu den Risikofaktoren für PH zählen angeborene Herzfehler, Kollagenosen wie systemische Sklerodermie oder systemischer Lupus erythematodes, portale Hypertension, HIV-Infektionen oder die Einnahme bestimmter Medikamente oder Drogen, zum Beispiel verschiedene Appetitzügler. Auch eine bekannte pulmonale Hypertonie in der Familie ist ein Risikofaktor(2).

Ergibt die USKG einen Verdacht auf PH, werden unter Berücksichtigung der Risikofaktoren in Folge Untersuchungen wie EKG, bildgebende Verfahren wie Thoraxröntgen und CT, Lungenfunktionsuntersuchungen und Laboruntersuchungen durchgeführt. Ein Rechtsherzkatheter ist der Goldstandard und das einzige Mittel um einen

Verdacht auf PH zu bestätigen und die genauen Druckwerte zu messen. Die Komplikationsrate ist zwar sehr niedrig, das Verfahren allerdings aufwendig. Deswegen sollten, falls die Sonographie nicht verdächtig auf pulmonale Hypertonie ist oder sich Hinweise auf andere Ursachen zeigen, diese zuerst abgeklärt werden(2).

1.4.1 EKG

Pulmonale Hypertonie kann sich mit einem abnormalen EKG präsentieren, ein normales EKG schließt sie aber nicht aus. EKG-Veränderungen treten bei schweren Formen häufiger auf als bei leichten. Zu den möglichen Veränderungen gehören Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie, eine Herzachsenabweichung nach rechts oder ein P pulmonale. In schweren Formen kommt es zusätzlich zum Rechtsschenkelblock oder zu QT-Zeit-Verlängerungen, ebenso zu Vorhofflattern oder Vorhofflimmern in bis zu 25% der Fälle nach 5 Jahren(2).

Diese EKG-Veränderungen besitzen jedoch eine eingeschränkte Spezifität und Sensitivität, vor allem die Rechtsherzhypertrophie ist mit 70% Spezifität und 55% Sensitivität nicht zum Screening auf pulmonale Hypertonie geeignet. Im Vergleich dazu fand eine Studie einen hohen positiv prädiktiven Wert für Herzachsenabweichungen nach rechts für PH, hier fanden sich in retrospektiven Datenauswertungen ein positiv prädiktiver Wert von 93% und in späteren prospektiven Untersuchungen ein Wert von 92% (2,7).

1.4.2 Thoraxröntgen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung finden sich in 90% der Patientinnen und Patienten bereits Veränderungen im Thoraxröntgen. So finden sich bei PAH dilatierte zentrale Pulmonalarterien. Eine veränderte Lungenperfusion kann sich auch im Röntgen als verändertes Verhältnis von Gefäßen des Oberlappen zu denen des Unterlappen zeigen(2,8).

Bei fortgeschrittener Erkrankung können ein vergrößerter rechter Ventrikel und ein vergrößertes rechtes Atrium sichtbar werden. Und auch beim Thoraxröntgen gibt es eventuell Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie. Allerdings korreliert die Schwere der Erkrankung nicht mit dem Ausmaß der Veränderungen im Röntgen, und ein normaler Befund im Thoraxröntgen schließt eine pulmonale Hypertonie nicht aus(2).

1.4.3 Computertomographie

Die Computertomographie ist ein vielseitiges Werkzeug in der Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie. Sie kann zur Erhärtung eines klinischen Verdachts dienen, einige Ursachen für pulmonale Hypertonie identifizieren oder zur Klassifizierung herangezogen

werden. Auch können wertvolle Informationen für Prognose oder ursachenspezifische Therapien gewonnen werden(2).

Eine erweiterte Pulmonalarterie und ein Verhältnis von Pulmonalarterie zur Aorta ascendens über 1,0 weisen auf eine pulmonale Hypertonie hin. Ein Verhältnis von über 1:1 zwischen den Segmentarterien und Segmentbronchien in mindestens drei Lungenlappen hat auch eine hohe Spezifität für pulmonale Hypertonie(2).

Im High-resolution-CT können Zeichen für PVOD, wie ein interstitielles Lungenödem mit zentralen Milchglasinfiltraten und Verdickungen der interlobären Septen, aber auch Pleuraergüsse zu finden sein. Auch interstitielle Lungenerkrankungen und Emphyseme können im CT diagnostiziert werden(2).

Eine pulmonale Hämangiomatose zeigt sich ebenfalls mit unscharf begrenzten zentrilobären Milchglasinfiltraten und beidseitig verdickten Interlobärsepten.

Bei PAH treten in mehr als 33% ebenfalls Milchglasinfiltrate auf(2).

In der CT-Angiographie können Gefäßverschlüsse, Intimaveränderungen und bandförmige oder netzartige Veränderungen für eine CTEPH sprechen. Auch wenn das CT prinzipiell dabei helfen kann zu beurteilen, ob die chronisch thromboembolischen Veränderungen chirurgisch erreichbar sind, ist eine klassische Angiographie trotzdem indiziert um festzustellen, welche Patientinnen und Patienten von Endarterektomie oder Ballonangioplastie profitieren(2).

1.4.4 Magnetresonanz

Die Magnetresonanz ist gut geeignet um die Morphologie des Herzens darzustellen. In ihr lassen sich die Volumina der Ventrikel und in Folge zum Beispiel eine

Rechtsherzhypertrophie gut erkennen. Ebenso kann man potentiell die Morphologie und Funktion der Lungengefäße mittels einer Magnetresonanzangiographie beurteilen(2,9).

Auch Funktionsparameter können im MR beurteilt werden. Schlagvolumen und Herzminutenvolumen einerseits und Strömungsgeschwindigkeit und retrograde Strömungen andererseits können gut im MR beurteilt werden. Eine reduzierte Elastizität der Gefäße gemeinsam mit einer retrograden Strömung im MR hat einen hohen positiven prädiktiven Wert, aber ein normales MR schließt eine pulmonale Hypertonie nicht aus.

Das MR kann auch zur Beurteilung einer CTEPH herangezogen werden, vor allem in Situationen, in denen ein CT mit Kontrastmittel kontraindiziert ist, zum Beispiel bei schwangeren Frauen oder Patientinnen und Patienten mit Iodallergie(2).

Indirekt können auch die pulmonalen Druckwerte ermittelt werden, allerdings nicht so präzise wie im Rechtsherzkatheter, weswegen eine Therapieentscheidung erst nach letzterem getroffen werden kann(2).

1.4.5 Echokardiographie

Die sonographische Untersuchung des Herzens kann wie auch das MR zur Beurteilung der kardialen Morphologie und Funktion herangezogen werden, ist gleichzeitig aber deutlich niedrigschwelliger in der Durchführung. Es ist möglich neben Ventrikelvolumina und -funktion auch indirekt die kardialen und pulmonalen Druckwerte zu ermitteln. Mithilfe der Dopplersonographie wird die Geschwindigkeit des Blutstroms gemessen, über den Durchmesser der Vena Cava inferior sowie das Ausmaß von dessen Reduktion während der Inspiration kann der Druck im rechten Atrium geschätzt werden. Der retrograde Blutstrom über die Trikuspidalklappe kann zur Errechnung des systolischen PAP genutzt werden. Hierbei wird zur Errechnung des systolischen PAP der Spitzenwert des Druckgradienten zwischen rechten Atrium und Ventrikel mit dem Druck im rechten Vorhof addiert. Diese Methode ist allerdings vor allem bei höheren Druckwerten in der Pulmonalarterie nicht genau genug für eine korrekte Einschätzung(2).

Diese errechneten Druckwerte reagieren außerdem empfindlich auf alles, was die einzelnen Faktoren in den Gleichungen beeinflusst. So können die Herzfrequenz, ein verfrühter Druckausgleich zwischen Atrium und Ventrikel oder Klappenfehler die berechneten Druckwerte beeinflussen und im Vergleich zu den direkt gemessenen Druckwerten im Rechtsherzkatheter verändern. Weiters sind die mit Doppler-Sono gemessenen Stromgeschwindigkeiten Winkelabhängig, so dass aus mehreren Messungen in verschiedenen Winkeln zumeist der höchste Messwert verwendet werden sollte. Bei niedriger Signalqualität kann ein Ultraschallkontrastmittel in Form einer kontrastreichen Salzlösung verwendet werden(2,10).

Diese berechneten Werte können vor allem dafür genutzt werden, um festzustellen, welche Patientinnen und Patienten zum Rechtsherzkatheter zugewiesen werden sollten. Außerdem ist die Echokardiographie ein wertvolles Werkzeug zur Ermittlung möglicher Ursachen für eine suspektierte oder gesicherte pulmonale Hypertonie. Hier hilft sie vor allem natürlich festzustellen, ob eine linkscardiale Erkrankung vorliegt(2,10).

1.4.6 Spirometrie

Die Lungenfunktionsuntersuchungen geben vor allem Informationen über Veränderungen des Lungenparenchyms und der Atemwege. Bei der pulmonalarteriellen Hypertonie finden

sich oft reduzierte Lungenvolumina, eine eingeschränkte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO), normale Sauerstoffpartialdruckwerte und reduzierte CO₂-Werte durch Hyperventilation in Ruhe(2).

Die DLCO ist auch bei Erkrankungen wie PVOD, systemischer Sklerose mit Lungenbeteiligung oder parenchymalen Lungenerkrankungen reduziert. Bei COPD-assoziiertes PH finden sich eine Obstruktion und im Falle einer Lungenüberblähung ein erhöhtes Residualvolumen sowie ebenfalls eine reduzierte DLCO. Der Sauerstoffpartialdruck in der Blutgasanalyse ist reduziert und der CO₂-Partialdruck ist normal oder, im Falle einer Globalinsuffizienz, erhöht. Bei gleichzeitigem Auftreten eines Emphysems und einer Lungenfibrose können die Lungenvolumina fälschlicherweise als normal erscheinen, bei allerdings gestörter DLCO. In diesen Fällen kann ein CT allerdings den Beweis für eine Veränderung zugunsten des Totraumvolumen erbringen(2,11).

1.4.7 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist eine technisch simple aber dennoch sehr wertvolle Maßnahme in der Verlaufskontrolle der pulmonalen Hypertonie. Es wird lediglich gemessen, welche Gehstrecke Patientinnen und Patienten in der namensgebenden Zeitspanne zurücklegen können sowie die subjektiv dabei empfundene Symptomatik dokumentiert. Letztere kann effektiv mit der Borg-Skala objektiviert werden, indem der Schwere der empfundenen Atemnot ein Wert zwischen 0 und 10 zugeordnet wird. Die absolute Gehstrecke ist ein Prognosefaktor für die Mortalität, Veränderungen im Follow-up im Vergleich zur Erstuntersuchung allerdings nicht(2).

Die Gehstrecke wird allerdings von vielen weiteren Faktoren beeinflusst, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht oder Comorbiditäten, und Veränderungen im 6-Minuten-Gehtest sind daher sehr unspezifisch. Nichtsdestotrotz sind die gewonnen Erkenntnisse wertvoll und ein 6-Minuten-Gehtest sollte in Zuge von Verlaufskontrollen immer wieder durchgeführt werden(2).

1.4.8 Ventilations/Perfusionsszintigraphie

Eine Ventilations/Perfusionsszintigraphie dient in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie primär zum Ausschluss oder der Bestätigung einer CTEPH. Eine normale Szintigraphie schließt die CTEPH mit einer hohen Sensitivität(90-100%) und Spezifität(94-100%) aus, und ist anderen Methoden wie einer CT-Angiographie hierbei überlegen. Allerdings ist es nicht möglich, eine Druckerhöhung festzustellen, und andere Formen der pulmonalen Hypertonie oder Erkrankungen der Lungengefäße können

ebenfalls gemeinsam mit Perfusionsdefekten auftreten. So können auch bei PAH oder PVOD kleinere Perfusionsdefekte sichtbar werden(2).

1.4.9 Laboruntersuchungen

Das Auswerten von aus dem Blut gewonnenen Laborwerten kann ebenfalls eine PH nicht diagnostizieren, aber Informationen über die zugrunde liegende Ätiologie und Organschäden, die durch die pulmonale Hypertonie verursacht wurden, bereitstellen. So können erhöhte Leberwerte die Folge eines Leberschadens durch die portale Druckerhöhung sein, aber auch durch eine Therapie mit Endothelin Rezeptor Antagonisten entstehen. Infektiöse Ursachen wie HIV können durch entsprechende Virusserologie diagnostiziert werden. Antinukleäre Antikörper deuten auf Erkrankungen wie systemische Sklerose oder Lupus Erythematoses, aber auch bei idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie sind diese häufig erhöht. Bei CTEPH ist ein Screening auf Thrombophilie sinnvoll(2).

1.4.10 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter ist eine vergleichsweise aufwendige Untersuchung, die vor allem auch ein hohes Maß an Erfahrung bedarf, um effizient und sicher durchgeführt zu werden. Allerdings ist eine Katheteruntersuchung auch die einzig zuverlässige Methode, um pulmonale Druckwerte zu bestimmen. Deswegen sollten diese Untersuchungen einerseits erst nach Ausschluss anderer Ursachen für die Symptome von Patientinnen und Patienten stattfinden, und andererseits auch nur an Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden.

In der Rechtsherzkatheteruntersuchung können die Druckwerte im rechten Atrium, rechten Ventrikel und in den Pulmonalarterien direkt gemessen werden. Über den Wedge-Druck kann außerdem auch der Druck im linken Atrium gemessen werden. Dazu wird ein Ballon an der Katheterspitze aufgeblasen und durch das Blockieren des Stroms entspricht der gemessene Druck nun dem linksatrialen. Alle Druckwerte sollten am Ende der Expiration oder alternativ über mehrere Atemzüge gemittelt gemessen werden. Außerdem muss zur korrekten Messung der Drucksensor auf mittlere Thoraxhöhe geeicht werden, um die Vergleichbarkeit mit den definierten Grenzwerten und anderen Zentren zu gewährleisten. Häufige Inflation und Deflation des Ballons sollten vermieden werden, da dies zur Verletzung der Lungengefäße führen kann(2).

Blutproben für eine Blutgasanalyse können zentralvenös entnommen werden und mit systemischen Sauerstoffsättigungswerten verglichen werden. So können neben Oxygenierungsstörungen auch Links-Rechts-Shunts beurteilt werden(2).

Mit Hilfe der Thermodilution und der Methode nach Fick kann die Pumpleistung des rechten Ventrikels (Cardiac Output, CO) bestimmt werden. Hierbei ist die direkte Methode nach Fick der Goldstandard. Bei dieser werden die Sauerstoffsättigungswerte venös und arteriell sowie die Sauerstoffaufnahme direkt gemessen. Die indirekte Fick-Methode errechnet die Sättigung und die O₂-Aufnahme, die hierbei erhaltenen Werte sind allerdings deutlich weniger zuverlässig und daher nicht für die Diagnostik geeignet. Da aber die direkte Messung der O₂-Aufnahme aufwendig und nicht überall verfügbar ist, wird zumeist auf die Messung mittels Thermodilution gesetzt. Bei der Thermodilution wird eine exakt temperierte Flüssigkeit rasch injiziert und an der Katheterspitze die Temperaturveränderung gemessen. Sie liefert zuverlässige Output-Werte, auch wenn diese niedrig sind oder eine Trikuspidalinsuffizienz besteht. Ein intracardialer Shunt kann jedoch durch Rezirkulation der injizierten Flüssigkeit zur Verfälschung der Werte führen.

Aus dem mPAP, PAWP und CO lassen sich in Folge der totale pulmonale Widerstand(TPR) und der pulmonal-vaskuläre Widerstand berechnen(2,3).

Die Vasoreaktivität wird über die Inhalation von Iloprost oder NO getestet. Nach der Inhalation werden mehrfach die Druck- und Sättigungswerte gemessen und mit der initialen Messung verglichen. Dadurch kann einerseits festgestellt werden, ob bei den Gefäßen noch eine Dilatibilität besteht. Andererseits kann durch eine positive Testung auch festgestellt werden, dass eine Behandlung mit vasoreaktiven Substanzen wie Calciumkanalblockern (CCB) in hohen Dosen sinnvoll ist. Von einer positiven Testung spricht man, wenn der mPAP um mindestens 10mmHg auf unter 40mmHg abfällt, ohne dass es dabei zu einem Abfall des Herzminutenvolumens kommt. Diese Testung ist nur bei PAH empfohlen, und hat auch in dieser Gruppe eine sehr eingeschränkte Empfehlung, die sich nur auf idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, erblich bedingte PAH oder mit Drogenabusus in Zusammenhang stehende PAH bezieht. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist die Vasoreagibilitätstestung jedoch umso wichtiger, da Responder stark von CCB profitieren und unter dieser Medikation eine sehr gute Prognose haben(2).

Die Messung bei Belastung kann in Anschluss an eine Ruhemessung durchgeführt werden. Dazu werden von Patientinnen und Patienten in ihrer Intensität steigende Übungen durchgeführt. Diese Steigerung kann gleichmäßig oder stufenförmig stattfinden. Währenddessen sollten regelmäßig die Druckwerte gemessen werden, im Falle eines

stufenförmigen Anstiegs gegen Ende jeder Stufe, und zumindest bei der höchsten tolerierten Belastung sollte eine weitere Blutgasanalyse durchgeführt werden(2,3).

1.4.11 Diagnosealgorithmus

Besteht aufgrund einer entsprechenden Anamnese und Klinik der Verdacht auf eine PH, so ist als erste diagnostische Maßnahme eine Echokardiographie indiziert. Ergibt sich in dieser eine intermediäre oder starke Wahrscheinlichkeit einer PH, sind im nächsten Schritt Linksherz- und Lungenerkrankungen abzuklären, sowohl anhand der Symptome und Risikofaktoren als auch mit Untersuchungen wie EKG, Röntgen und CT sowie Lungenfunktionstests und Laboruntersuchungen. Werden solche bestätigt, sind primär diese zu therapieren(12).

Wenn linkscardiale und pulmonale Ursachen ausgeschlossen wurden oder wenn eine schwere PH respektive eine rechtsventrikuläre Dysfunktion vorliegt, ist eine Überweisung an ein PH-Expertenzentrum indiziert. Dort sollte mittels V/Q-Szintigraphie eine CTEPH abgeklärt werden. Finden sich in der Szintigraphie Hinweise auf eine CTEPH, sollte diese mit Hilfe einer Pulmonalisangiographie und eines Rechtsherzkatheters bestätigt werden. Ansonsten ist an eine PAH zu denken, vor allem falls entsprechende Risikofaktoren vorhanden sind, wie zum Beispiel eine positive Familienanamnese, Bindegewebserkrankungen oder angeborene Herzfehler. Es folgt auch hier ein Rechtsherzkatheter zur Bestimmung der pulmonalen Hämodynamik(12).

Die Richtlinien sehen bei niedriger Wahrscheinlichkeit einer PH in der Echokardiographie keine weitere Diagnostik vor. Die Kölner Konsensus Konferenz empfahl jedoch im Falle von symptomatischen Patientinnen und Patienten und den Vorliegen von Risikofaktoren dennoch eine weitere Diagnostik, beispielsweise in Form einer Spiroergometrie, einzuleiten, da die Untersuchungsqualität von bestimmten Begleiterkrankungen eingeschränkt werden kann, und die für die Einschätzung des PAP notwendige Trikuspidalinsuffizienz nicht immer vorhanden ist(12).

1.5 Pathophysiologie und Therapie

Welche Therapie sinnvoll ist, hängt stark von der Form der pulmonalen Hypertonie ab. Prinzipiell ist, wenn möglich, eine primär zu Grunde liegende Ursache zuerst zu behandeln.

1.5.1 PAH

Die pathologischen Veränderungen der Lungenstrombahn im Zuge einer pulmonal-arteriellen Hypertonie umfassen Entzündungsprozesse, veränderte Genexpression und

Störungen der Ionenkanäle und in Folge des Gefäßtonus. Die genauen Vorgänge sind abhängig von der Ätiologie und immer noch Gegenstand der Forschung. Zumeist kommt es aber in Folge zu einem Remodelling von Gefäßen und der chronischen Druckerhöhung(13).

Ob entzündliche Veränderungen Ursache oder Folge einer PAH sind, ist noch nicht geklärt. Im Tiermodell verursachte eine vermehrte Ausschüttung von Interleukinen die Ausbildung eines PH-Phänotyps, und bei Patientinnen und Patienten mit PAH konnte eine vermehrte Ausschüttung von IL17A beobachtet werden. Bei Patientinnen und Patienten mit Sklerodermie und PAH fielen außerdem Autoantikörper auf, die spezifisch auf Gefäßrezeptoren waren und eine Vasokonstriktion auslösten. Abhängig vom „bone morphogenetic protein“ (BMP), vor allem einer geringeren Expression des BMP-Rezeptor Typ 2 (BMPR-2), kommt es auch zu einer vermehrten Infiltration und Adhäsion von Makrophagen(13).

Auch eine Vielzahl von Transkriptionsfaktoren hat einen Einfluss auf Entzündungsreaktionen und Gefäßproliferation. So führt eine verminderte Expression von FoxO1 zur unkontrollierten Proliferation von glatten Muskelzellen in den Pulmonalarterien. Einige dieser Transkriptionsfaktoren sind wiederum von BMPR-2 abhängig. Mutationen des BMPR-2-Signalwegs kommen in 75% der familiären und 25% der sporadischen PAH-Fälle vor(13).

Die Ionenkanäle der Intima und Media der Lungengefäße steuern über das Membranpotential den Gefäßtonus. So führt eine Dysfunktion der Kaliumkanäle zu einer intrazellulären Akkumulation von Kalium und dadurch zu einer Vasokonstriktion. Auch Chlorid- und Kationenkanäle sind an diesem Vorgang beteiligt, und durch eine anhaltende Hypoxie kommt es zur vermehrten Expression solcher Kanäle.

Weiters kommt es bei PAH oft zu Störungen des Glucose- und Fettstoffwechsel von Zellen der Blutgefäße sowie Kardiomyocyten des rechten Ventrikels(13).

Ziel einer Therapie ist die Reduktion des Mortalitätsrisiko und Erhaltung respektive Wiederherstellung der Lebensqualität. Das umfasst das Erreichen oder Erhalten der funktionellen Klasse II und eine Gehstrecke von >440m. Allerdings sind diese Ziele nicht immer erreichbar, entweder wegen des fortgeschrittenen Erkrankungsstadium oder aufgrund von Comorbiditäten. Auch für Patientinnen und Patienten in hohem Alter sind diese Ziele nicht immer realistisch. Andererseits sind vor allem bei jungen Patientinnen und Patienten oft auch bessere Therapieergebnisse möglich, und vor allem die angezielte Gehstrecke ist bei diesen höher(2).

Um diese Ziele zu erreichen, kommen neben der spezifischen medikamentösen Therapie auch supportive medikamentöse Therapien und Allgemeinmaßnahmen zum Einsatz. Diese werden in drei Stufen angewandt: In der ersten Stufe kommen neben supportiven Therapien und Allgemeinmaßnahmen auch die Überweisung an erfahrene Zentren zur Testung der Vasoreaktivität bei Verdacht auf eine idiopathische, erbliche oder Medikamenteninduzierte PAH vor, um die Indikation für die Therapie mit Hochdosis-Calciumkanalblocker (CCB) zu stellen. Bei anderen Formen von PAH hat die Vasoreagibilitätstestung allerdings keinen prädiktiven Wert und Patientinnen und Patienten profitieren nicht von CCB, so dass die Vasoreagibilitätstestung bei anderen Formen nicht indiziert ist(2,14).

Im zweiten Schritt werden diese spezifischen Therapien, also beispielsweise CCB bei vasoreaktiven Patientinnen und Patienten, angewandt und an das individuelle Risiko sowie die Empfehlungen für die einzelnen Wirkstoffe angepasst. Das geschieht entweder als initiale Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Funktionsklasse II oder III oder direkt mit einer Kombinationstherapie.

Im dritten Schritt kommen bei unbefriedigendem Therapieerfolg andere Wirkstoffkombinationen zum Einsatz. Weiters kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden(2).

In der Kölner Konsensus Konferenz 2016 wurde der in den Guidelines vorgeschlagene Therapiealgorithmus für den deutschsprachigen Raum angepasst, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass in den herangezogenen Studien das Patientenkollektiv meist jung ist, während zumindest in Deutschland ein Großteil der PAH-Diagnosen bei älteren Patientinnen und Patienten mit kardialen Comorbiditäten gestellt wird. Deswegen wurden dort eine andere Initialtherapie für Patientinnen und Patienten mit präkapillärer PH und gleichzeitig drei oder mehr kardiovaskulären Risikofaktoren vorgeschlagen(15).

1.5.1.1 Allgemeinmaßnahmen

Allgemeine Maßnahmen umfassen körperliche Aktivität in einem Ausmaß, das vom Schweregrad der Symptome abhängig ist. Ein exzessives Training mit in Folge auftretender Symptomatik sollte vermieden werden. In mehreren Studien zeigten sich verbesserte Belastbarkeit, eine Verbesserung in der WHO-FC und Lebensqualität sowie verbesserte Herzfunktion und Gehstrecke bei körperlicher Aktivität im Vergleich zu Kontrollgruppen(2).

Die Studien, die die Vorteile von körperlicher Aktivität zeigten, hatten eher kleine Studienpopulationen, und das Training fand zumindest initial unter Aufsicht und teilweise in einem stationären Setting statt. Der Einfluss dieser Überwachung auf die Verbesserung der WHO-FC und Lebensqualität ist derzeit noch unbekannt(2). Außerdem sind seit Erscheinen der Leitlinien weitere Studien veröffentlicht worden, die den positiven Effekt von körperlicher Aktivität bestätigen(14).

Schwangerschaft bei PAH ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, weswegen empfohlen wird, Schwangerschaften zu vermeiden. Sollten Patientinnen dennoch schwanger werden und sich entscheiden, das Kind auszutragen, ist eine gezielte Therapie unter Absprache mit Intensivmedizin und Geburtshilfe notwendig.

Endothelinrezeptorantagonisten sind kontraindiziert, da sie im Tierversuch teratogen waren. Eine vorzeitige Sectio in der 32. bis 36. Schwangerschaftswoche reduziert die hämodynamischen Risiken, die durch die natürliche Geburt entstehen(14).

Welche Verhütungsmethoden am geeignetsten ist, ist allerdings umstritten. Östrogenfreie orale Kontrazeptiva vermeiden zwar die mit Östrogen assoziierten Probleme, deren Wirksamkeit kann aber durch Bosentan herabgesetzt werden. Mechanische Verhütungsmittel variieren stark in ihrer Wirksamkeit. Eine Hormonspirale ist zwar ein sicheres Verhütungsmittel, kann selten jedoch bei der Insertion eine vasovagale Reaktion auslösen. Die Kölner Konsensus Konferenz 2016 empfiehlt als orales Kontrazeptivum eine Östrogen-Gestagen Kombination, alternativ eine Hormonbeschichtete Spirale oder bei Patientinnen ohne Endokarditisrisiko nicht hormonbeschichtete Spiralen. Auch Minipille, Gestagenimplantate und Dreimonatsspritze sind nicht kontraindiziert(2,14).

Chirurgische Eingriffe und Narkose sind ebenfalls mit einem höherem Risiko bei PAH assoziiert, und je nach Art des Eingriffs kann eine vorübergehende Umstellung der Medikation von Oral auf intravenös oder inhalativ notwendig sein. Es gibt keine Empfehlung zur Art der Narkose, einige Studien deuten allerdings darauf hin, dass eine epidurale Anästhesie besser vertragen wird als eine Allgemeinanästhesie(2,14).

Wegen eines erhöhten Pneumonierisiko sind Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen. Außerdem ist im Falle einer Transplantation ein Auffrischen oder Nachholen der allgemein empfohlenen Impfungen inklusive der Hepatitisimpfungen von der Kölner Konsensus Konferenz 2016 empfohlen worden(2,14).

PAH ist durch die potentiell starke Einschränkung der Lebensqualität und Mortalität mit einer psychosozialen Belastung assoziiert. Bei 25-40% der Patientinnen und Patienten mit einer Funktionsklasse von III oder IV bestehen Depressionen oder Angststörungen.

Manche Betroffenen können deswegen von Unterstützung durch Psychologinnen und Psychologen, Psychiaterinnen und Psychiater sowie Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeitern profitieren. Folglich sollten die behandelnden Ärztinnen und Ärzte diese Patientinnen und Patienten erkennen können und mit Kolleginnen und Kollegen dieser Disziplinen in Kontakt stehen. Zur Identifikation solcher Patientinnen und Patienten sollten regelmäßig Screeningfragen oder entsprechende Fragebögen durch die Betroffenen beantwortet werden. Die Kölner Konsensus Konferenz 2016 empfiehlt für diesen Zweck explizit zwei Fragen: „Können Sie gut schlafen?“ sowie „Haben Sie im letzten Monat oft unter Gefühlen von Niedergeschlagenheit, Depressionen oder Hoffnungslosigkeit gelitten?“ (2,14).

Für Patientinnen und Patienten mit starker Symptomatik und konstant niedrigen O₂-Partialdruck ist während Flugreisen und bei Aufenthalten über 1500m Seehöhe eine Sauerstoffsubstitution von 2l/min indiziert.

Da es erbliche Formen der PAH gibt, ist bei Patientinnen und Patienten oder deren Angehörigen mit Kinderwunsch eine Genanalyse zur Risikobestimmung möglich. Das Ergebnis einer solchen Untersuchung kann ebenfalls eine psychische Belastung darstellen, und welche Konsequenz aus einem erblichen Risiko gezogen wird, ist die Entscheidung der Betroffenen (2).

1.5.1.2 Supportive Maßnahmen

Die supportive Therapie beinhaltet diuretische Maßnahmen, Sauerstoffgabe, antikoagulative Therapie und Therapie einer Herzinsuffizienz.

Eine Antikoagulation kann wegen eines erhöhten Thromboserisiko und Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse sinnvoll sein. Allerdings ist die Beweislage hierfür sehr eingeschränkt und bezieht sich nur auf IPAH, HPAH und durch Appetitzügler ausgelöste PAH. Und selbst für diese Indikationen ist die Studienlage widersprüchlich, so dass jeder Fall individuell entschieden werden sollte. Außerdem ist bei Bestehen einer anderen Indikation für eine Antikoagulation, wie beispielsweise einer Vorhofflimmerarrhythmie, diese wie indiziert anzuwenden (2,14).

Diuretika sind Teil der Therapie des Rechtsherzversagens. Die Gabe von Diuretika gleicht die erhöhte Flüssigkeitsretention aus und führt zu einer Senkung des systemischen Blutdrucks. Während einer Diuretikatherapie ist auf die Nierenfunktion und Elektrolytlevel zu achten, um Hypokaliämie oder prärenales Nierenversagen in Folge einer Hypovolämie zu vermeiden.

Die Therapie mit Sauerstoff (LTOT) ist bei einem O₂-Partialdruck, der konstant unter 60mmHg liegt, indiziert, und sollte gegeben werden, wenn Betroffene durch eine Milderung der Symptome davon profitieren. Es gibt allerdings keine randomisierten Studien zu den langfristigen Vorteilen einer LTOT, und Sauerstoffgabe ergibt keine positiven Effekte auf den Verlauf von cardiopulmonalen Shunts und die Entwicklung eines Eisenmengersyndroms.

Neben der Gabe von Diuretika sind weitere medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung einer Herzinsuffizienz sinnvoll. Allerdings sind keine Daten verfügbar, die sich mit Nutzen und Gefahren von Medikamenten wie ACE-Hemmern, Betablockern oder AT-II-Rezeptorblockern bei PAH beschäftigen. Betablocker und Calciumantagonisten haben eine negativ inotrope Wirkung, was in Folge ein bereits eingeschränktes Herzminutenvolumen negativ beeinflussen kann. Akut kann Digoxin bei Tachyarrhythmien die Herzfrequenz reduzieren und das Herzminutenvolumen steigern, aber auch hier fehlen Daten über die langfristige Anwendung(2,14).

Bei der PAH auftretende Rhythmusstörungen sind im Gegensatz zu Arrhythmien bei Linksherzbeteiligung primär atrial. Vorhofflattern und -flimmern treten gleich häufig auf, und führen beide zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Ein persistierendes Vorhofflimmern war in Studien mit einer 2-Jahres-Mortalität von >80% assoziiert. In Folge ist eine Wiederherstellung eines Sinusrhythmus anzustreben. Hierzu kann bei Vorhofflimmern eine Elektrokardioversion durchgeführt werden, während beim Vorhofflattern eine katheterinterventionelle Ablation empfohlen wird. Als Rezidivprophylaxe kann das nicht negativ inotrope Amiodaron angewandt werden(2,14). Bei verschiedenen Formen der PAH tritt ebenfalls häufig ein Eisenmangel und in Folge eine Anämie auf. Auch unabhängig von der Anämie ist bei Eisenmangel die Belastbarkeit reduziert und eventuell sogar die Mortalität höher. Dementsprechend sollten die Eisenspiegel regelmäßig kontrolliert werden und in Mangelsituationen eine Substitution in Erwägung gezogen werden(2).

1.5.1.3 Spezifische Therapie

Calciumkanalblocker können bei Patientinnen und Patienten mit IPAH, erblicher und durch Drogenabusus ausgelöster PAH in hohen Dosen zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks eingesetzt werden, falls sich in der Vasoreagibilitätstestung eine entsprechende Wirkung gezeigt hat. Nonresponder sowie andere Formen der PAH und andere PH-Formen profitieren nicht von einer solchen Therapie(2,15). Die Wahl des Präparats ist dabei von der Herzfrequenz der Betroffenen abhängig. Nifedipin und

Amlodipin führen zu einer Steigerung der Herzfrequenz, sind daher eher bei Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen Grundfrequenz geeignet. Diltiazem wiederum ist besser bei latent tachycarden Patientinnen und Patienten einzusetzen. Prinzipiell sollten CCB in niedrigen Dosen gestartet und dann hochtitriert werden, um Nebenwirkungen wie eine systemische Hypotonie oder periphere Ödeme zu vermeiden. Die Therapie sollte nach 3-4 Monaten reevaluiert werden. Wenn es nicht zu einer hämodynamischen und klinischen Verbesserung kommt, sollte eine Kombinationstherapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden(2).

Zu den Endothelinrezeptorantagonisten zählen Ambrisentan, Macicentan und Bosentan. Durch die Blockade der Endothelin-Rezeptoren Typ A und/oder B üben sie ebenfalls einen vasodilatatorischen Effekt aus. Ambrisentan und Bosentan können als Nebenwirkung die Leberfunktion einschränken, Ambrisentan jedoch wesentlich seltener als Bosentan. Bei Anwendung von Bosentan wurden gesenkte Hämoglobinwerte beobachtet.

Ein weiterer pharmakologischer Mechanismus um eine Vasodilatation zu erreichen ist die Stimulation von Guanylatcyclase respektive die Hemmung des Enzyms, das diese abbaut, Phosphodiesterase Typ 5 (=PDE-5). Zu letzteren zählen Sildenafil und Tadalafil. Beide sind zur Behandlung erektiler Dysfunktion zugelassen, verursachen aber gleichzeitig vor allem in der Lungenstrombahn eine starke Vasodilatation. Auch ihr

Nebenwirkungsspektrum ist im Grunde dasselbe, mit Folgen wie Flush, Kopfschmerzen oder Nasenbluten durch die systemische Vasodilatation. Sie haben einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik, 6-Minuten-Gehstrecke und Funktionsklasse(2,15).

Riociguat stimuliert die Bildung von cGMP. Neben dem vasodilatativen Effekt und in Folge einer klinischen Verbesserung kam es im Tiermodell auch zu antiproliferativen Effekten und geringeren Remodelling der Lungengefäße. Es wird einschleichend gestartet und bis zu einer Zieldosis von 3x2,5mg täglich gesteigert(2,15).

Prostacyclinanaloge und Prostacyclinrezeptoragonisten führen zu einer starken Vasodilatation. Gleichzeitig hemmt Prostacyclin die Thrombocytenaggregation, hat antiproliferative und cytoprotektive Effekte. Eine Störung des Prostacyclinstoffwechsel kann bei PAH auftreten und in Folge eine Substitution mit stabileren Analoga indiziert sein. Diese können unterschiedlich appliziert werden. So kann Iloprost inhalativ oder intravenös gegeben werden. Treprostinil ist als i.v.-Medikation oder kontinuierliche subkutane Gabe verfügbar, und Epoprostenol muss kontinuierlich über einen zentralvenösen Katheter gegeben werden. Dementsprechend bestehen hier auch unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsspektren. Epoprostenol zum Beispiel hat

als einziges Prostacyclinanalogon einen positiven Effekt auf die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit PAH, es kann aber durch die Verabreichungsform zu Infektionen oder einer Katheterobstruktion kommen. Epoprostenol wird infolge dessen, so wie andere Prostanoiden auch, bei schweren PAH-Formen eingesetzt(2,15).

Selexipag ist ein Prostacyclinrezeptoragonist, der oral gegeben wird und die Krankheitsprogression verzögern kann. Sein Nebenwirkungsspektrum umfasst wie bei den Prostacyclinanaloga Kopfschmerzen, Diarrhoe und Übelkeit(2,15).

Wenn mit einer Monotherapie kein ausreichender Therapieerfolg gegeben ist, können Wirkstoffkombinationen angewandt werden. Auch eine initiale Kombinationstherapie ist möglich. Die Rationale dahinter ist, dass andere Erkrankungen mit einer ähnlichen Mortalität nicht stufenweise therapiert werden, sondern direkt eine Kombinationstherapie gestartet wird. Und da mit drei Wirkstoffklassen drei unterschiedliche Signalübertragungswege angesteuert werden können, ist ein stärkerer Therapieeffekt zu erwarten als bei einer Monotherapie. In Studien zeigte sich eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, der 6-Minuten-Gehstrecke und ein geringeres Risiko einer klinischen Verschlechterung im Vergleich zur Monotherapie(2,15).

Die stärkste Evidenz besteht für eine initiale Kombination von Ambrisentan und Tadalafil, gefolgt von Kombinationen anderer Endothelinrezeptorantagonisten und PDE-5-Inhibitoren. Eine initiale Dreifachkombination der vorgenannten mit einem Prostacyclinanalogon hat noch keine starke Evidenz, zeigte aber in einer Pilotstudie Vorteile für Patientinnen und Patienten mit schwerer PAH. Meistens wird eine Kombinationstherapie noch immer als Folgetherapie bei initial nicht zufriedenstellender Therapie angewandt. Hier besteht die stärkste Evidenz für Macicentan zu Sildenafil, Ricociguat zusätzlich zu Bosentan und Selexipag mit einem Endothelinrezeptorantagonisten oder PDE-5-Inhibitor. Eine Kombination von Ricociguat mit PDE-5-Inhibitoren ist zu vermeiden, da sie nicht zu einem besseren Therapieerfolg, aber zu einer Häufung von schweren Nebenwirkungen führt(2,15).

Durch eine perkutane Atrioseptostomie kann ein Rechts- Links-Shunt geschaffen werden, um den rechten Ventrikel zu entlasten und den Auswurf des linken Ventrikels zu steigern. Das hat trotz sinkender Sauerstoffsättigung einen positiven Einfluss auf den systemischen Sauerstofftransport, und führt sowohl zu hämodynamischen als auch klinischen Verbesserungen. Eine solche Intervention ist nur dann in Betracht zu ziehen, wenn Betroffene eine ausreichende Sauerstoffsättigung bei Raumluft haben, der rechtsatriale Druck 20mmHg nicht übersteigt und die medikamentöse Therapie ausgereizt ist. Dieses

Verfahren sollte nur an Zentren angewandt werden, die Erfahrung damit haben, und ist als palliatives oder Bridging-Verfahren anzusehen, und ist auch nicht in den Therapiealgorithmus aufgenommen worden. Als Alternative zur Atrioseptostomie wird empfohlen, einen Potts-Shunt in Erwägung zu ziehen. Der Potts-Shunt ist ein künstlicher Shunt zwischen der linken Arteria pulmonalis und der Aorta descendens, wodurch sich die folgende Hypoxie auf die untere Körperhälfte beschränkt. Vor allem Kinder mit schwerer therapierefraktärer PAH können von diesen Interventionen als Alternative zu einer Lungentransplantation profitieren(2,15).

1.5.2 PH-LHD

Die pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankungen ist die häufigste Form der PH und oft mit schwererer Klinik und niedrigerer Belastbarkeit als Formen der Gruppe 1 assoziiert. Durch eine linksventrikuläre Dysfunktion kommt es zum Rückstau und folglich zur Druckbelastung der Pulmonalvenen. In weiterer Folge erhöht sich auch der pulmonalarterielle Druck. Dieser Druckanstieg wird durch pathophysiologische Prozesse wie vaskuläres Remodeling, reduzierte NO-Ausschüttung, erhöhte Endothelinexpression und Desensibilisierung gegen Vasodilatation durch Natriuretisches Peptid begleitet. Letztendlich kommt es zu einer Rechtsherzbelastung bis hin zum Rechtsherzversagen(2,16).

PH-LHD ist definiert durch den $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$ bei gleichzeitiger Erhöhung des PAWP über 15 mmHg . Um eine passive PH-LHD, also eine ohne präkapilläre pathophysiologische Veränderungen, von einer reaktiven PH-LHD zu unterscheiden, wurde vor 2015 die Differenz zwischen mPAP und PAWP (=TPG) genutzt. Lag die Differenz unter 12 mmHg , wurde der präkapilläre Druckanstieg als rein durch den erhöhten PAWP bedingt eingeschätzt. Eine Differenz von mindestens 12 mmHg wurde allerdings als überproportionale Drucksteigerung durch die oben beschriebenen Prozesse gedeutet. Da diese Einteilung aber stark von der Linksherzfunktion abhängig ist und keine Aussage über die Prognose zulässt, wurde sie verworfen. Stattdessen wurde der diastolische Druckgradient (DPG) als Parameter vorgeschlagen, da dieser kaum vom Schlagvolumen abhängig ist und zusätzlich in einer Studie ein erhöhter DPG bei gleichzeitig erhöhtem TPG mit einer schlechteren Prognose assoziiert war. Die Definition über den DPG wurde allerdings als zu restriktiv und interpretationsabhängig angesehen. Aktuell wurde daher die Definition nur über den PVR vorgeschlagen, wobei ein $PVR \geq 3 \text{ WU}$ als Indikator für ein präkapilläres Geschehen gesehen werden kann(2,4,16,17).

Aktuell wird in den europäischen Guidelines eingeteilt in isoliert postkapilläre PH (IpcPH), bei einem DPG $<7\text{mmHg}$ und/oder einem PVR $\leq 3\text{WU}$, und kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH) im Falle eines DPG $\geq 7\text{mmHg}$ und/oder einem PVR $>3\text{WU}$. Nach dieser Einteilung sind aber 28,7% der Patientinnen und Patienten keiner Gruppe zuordenbar, da sie nur eines der Kriterien erfüllen. Die aktuelle Empfehlung nach der Nizza-Konferenz 2018 lautet für eine IpcPH ein mPAP $>20\text{mmHg}$, PAWP $>15\text{mmHg}$ und PVR $<3\text{WU}$ beziehungsweise für eine CpcPH ein mPAP $>20\text{mmHg}$, PAWP $>15\text{mmHg}$ und PVR $\geq 3\text{WU}$ (2,16,17).

Primär sollte bei PH-LHD versucht werden, die zugrunde liegende Ursache zu therapieren, bevor spezifisch auf die pulmonale Hypertonie zielende Maßnahmen ergriffen werden. Das umfasst konservative Therapien einer Herzinsuffizienz ebenso wie interventionelle oder operative Klappenfehlerkorrekturen. Manche Patientinnen und Patienten profitieren von unspezifischen Vasodilatoren, und bei hochgradiger Herzinsuffizienz ist Volumenmanagement entscheidend. In schweren Fällen kann auch die Implantation eines VAD durch Reduktion der linksventrikulären Belastung den pulmonalen Druck reduzieren. Es besteht keine Evidenz für eine Therapie mit Medikamenten spezifisch für PAH bei PH-LHD. Die meisten prospektiven Studien legen sogar eher ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen und eine reduzierte Überlebensrate nahe(2,18).

1.5.3 PH bei Lungenerkrankungen

Eine PH, die durch eine Lungenerkrankung ausgelöst wird, geht unabhängig von der auslösenden Erkrankung mit einer reduzierten Belastbarkeit, Hypoxämie und verkürzten Überlebenszeit einher. Die Schwere der PH ist dabei relativ unabhängig von der Schwere der Grunderkrankung. Außerdem sind Symptome einer PH oft schwer von der Grunderkrankung zu unterscheiden. Die häufigsten Indikatoren für eine PH sind in diesem Fall ein unverhältnismäßig niedriger DLCO und niedriger pCO₂. Vor allem bei hochgradiger PH sollten im Zuge der Diagnostik andere Ursachen ausgeschlossen werden. Auch ist es in diesen Fällen oft schwer zu unterscheiden, ob es sich um PH durch die Lungenerkrankung handelt, oder ob es sich um zwei voneinander unabhängige Erkrankungen handelt(2,19).

Die häufigsten mit PH assoziierten Lungenerkrankungen sind COPD, interstitielle Lungenerkrankungen sowie kombinierte Lungenfibrose und Emphysem. Diese Form der PH hat laut Daten aus dem Schweizer PH-Register und dem englischen ASPIRE-Register die schlechteste Prognose aller PH-Formen trotz vergleichsweise moderaten mPAP- und PVR-Erhöhungen(2,19).

Der intrathorakale Druck beeinflusst die mittels Rechtsherzkatheter gemessenen pulmonalen Blutdruckwerte. Der intrathorakale Druck wird über den Pleuradruk ausgedrückt, welcher bei normaler Atmung beim Gesunden endexpiratorisch zwischen -3 und -5mmHg beträgt. Mit der normalen Inspiration sinkt dieser Wert weiter, und bei Belastung wird die Schwingungsbreite zwischen Inspiration und Expiration größer. Die pulmonalvaskulären Druckwerte verändern sich gleichsinnig zum Pleuradruk. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen wie COPD kommt es durch den erhöhten Atemwiderstand zu einer weiteren Erhöhung der Druckamplitude. Weiters beeinflusst eine Überblähung der Lunge über einen verminderten venösen Rückstrom den PAP auch indirekt. Kommt es nun zu einem verlängerten Expirium mit teilweise positivem intrathorakalen Druck bei COPD vor allem in Belastungssituationen, sind die endexpiratorisch gemessenen Werte der pulmonalen Hämodynamik dementsprechend höher. Das Erheben von Durchschnittswerten über mehrere Atemzüge scheint zumindest im Falle von COPD erfolgreich die Fehler durch die Varianz des Pleuradrucks zu verringern(2,19,20).

Auch bei dieser Gruppe der pulmonalen Hypertonien gibt es kein spezifisches Therapieschema. Grundsätzlich ist eine Optimierung der Therapie der Grunderkrankung indiziert. Patientinnen und Patienten mit COPD-assoziiierter PH profitieren auch von einer LTOT-Behandlung. Diese bremst den Fortschritt der PH teilweise, führt aber nicht zu einer Normalisierung des pulmonalarteriellen Drucks. Bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist ein solcher Effekt bisher nicht nachgewiesen. Dennoch ist die LTOT für alle Patientinnen und Patienten mit einer Hypoxämie indiziert. Eine Therapie mit spezifischer PAH-Medikation ist nicht empfohlen. Kleinere Fallserien zeigten für ausgewählte Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankung oder COPD und schwerer PH, dass diese von einer gezielten Therapie profitieren, und eine Studie zeigte eine Verbesserung von Oxygenierung und Lebensqualität durch Sildenafil(2,19).

1.5.4 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die CTEPH ist definiert als Remodeling von Pulmonalarterien als Folge einer Pulmonalarterienembolie (PAE) eines der großen Lungengefäße. Die embolischen Verschlüsse fibrosieren mit der Zeit und führen zu einem bleibenden Verschluss des betroffenen Gefäßes. Ausschlaggebend in diesem Umbauprozess sind vermutlich entzündliche und infektiöse Faktoren ebenso wie abnormes Fibrinogen, eine gehemmte Angiogenese und das Zirkulieren von Mikropartikeln und abnormen Phospholipiden. Eine vorangegangene Splenektomie kann ebenfalls ein Faktor in diesem Prozess sein(2,6).

Es finden sich narbige, oft ring-, netz- oder strickleiterartige Gefäßstenosen sowie intraluminal fibrotisches Material. Teilweise findet sich auf diesem aufgelagert der ursprüngliche Thrombus. Weiters kommt es zur Bildung von Anastomosen zwischen Bronchialarterien und präkapillären pulmonalen Arteriolen sowie Pulmonalvenen, und in Folge zu einem hypertrophen Umbau der Lungenvenen(2,6).

Sie tritt in 0,1 bis 9,1% von Patientinnen und Patienten in den ersten beiden Jahren nach einer PAE auf. Allerdings tritt eine signifikante Anzahl an Fällen ohne vorhergehende PAE auf, so dass regelmäßige Screeninguntersuchungen nach einer akuten Lungenembolie nicht sinnvoll sind. Die genaue Prävalenz und Inzidenz sind unbekannt, nach Schätzungen tritt die CTEPH allerdings in 5 Personen pro Millionen Personenjahren auf. Ein Großteil der Betroffenen hat in der Vorgeschichte ein akutes thromboembolisches Ereignis wie tiefe Beinvenenthrombosen oder eben eine akute PAE. In der Regel finden sich bei CTEPH keine ursächlichen Gerinnungsstörungen. Allerdings finden sich im Vergleich zur PAH häufiger erhöhte Spiegel von Faktor VIII und Phospholipidantikörpern. Auch sind die Blutgruppen A, B und AB bei CTEPH überdurchschnittlich häufig zu finden, was eine mögliche Assoziation mit höheren Faktor VIII-Spiegeln nahelegen könnte. Im Durchschnitt sind die Spiegel für Faktor VIII und vWF in Patientinnen und Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB um 22,4IU/dl respektive 31,5IU/dl höher als in Patientinnen und Patienten mit der Blutgruppe 0 (2,6,21).

In der Frühphase der Erkrankung kommt es meist zu keinen oder unspezifischen Symptomen. In Vergleich zu anderen Formen der PH kommt es häufiger zu Hämoptysen und Ödemen, aber seltener zu Synkopen als zum Beispiel bei einer IPAH. In der Differentialdiagnose sind außerdem andere Ursachen für Gefäßobstruktionen zu beachten, wie Tumorzelembolien, Fremdkörperembolien oder Pulmonalarterienstenose. Erst in der Spätphase kommt es zu Symptomen eines Rechtsherzversagens(2,6).

Therapie der Wahl ist die pulmonale Endarteriektomie. Diese führt meist zu einer deutlichen Symptomreduktion und häufig auch zu einer völligen Normalisierung der Hämodynamik. Allerdings ist die Operabilität von mehreren Faktoren abhängig, wie Komorbiditäten und der Erreichbarkeit der Läsionen. So sind sehr periphere Läsionen oft inoperabel, und die Kombination von peripheren Läsionen und hohen PVR stellt einen intraoperativen Risikofaktor dar. Während des Eingriffes muss ein Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie herbeigeführt werden, um das Operationsgebiet blutfrei zu halten und die neurokognitiven Funktionen zu schützen. Postoperativ ist vor allem in schweren Fällen

eine vorübergehende ECMO-Therapie möglich, etwa um ein Reperfusionssödem zu vermeiden oder im Falle eines Persistieren der schweren PH(2,6).

Welche Läsionen als operabel klassifiziert werden sowie die mit dem Eingriff assoziierte Letalität ist vom behandelnden Chirurgen und Zentrum abhängig. So liegt die Mortalität an Zentren mit mehr als 50 solchen Eingriffen im Jahr unter 3,5%, bei Zentren mit weniger als 11 pulmonalen Endarteriektomien im Jahr aber bei 7,4%(2,6).

Bei CTEPH ist unabhängig von der Endarteriektomie eine lebenslange Antikoagulation indiziert. Da noch kaum Evidenz für die Anwendung von NOAKs in der CTEPH-Therapie besteht, wird weiterhin die Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten empfohlen.

Weiters ist auch eine Diurese Teil der optimierten supportiven Therapie der CTEPH, sowie die Sauerstoffgabe bei Hypoxämie. Die weitere supportive Therapie richtet sich nach den supportiven Maßnahmen bei der PAH. Eine gezielte Therapie mit PAH-Medikamenten ist indiziert, falls es sich um eine inoperable CTEPH handelt beziehungsweise falls postoperativ eine Rest-PH besteht(2,6).

Eine gezielte Therapie bei persistierender oder rezidivierender PH nach pulmonaler Endarteriektomie ist ebenfalls möglich. Hierbei ist primär Riociguat zu nennen, das bisher als einziges PAH-Medikament auch für diese Patientengruppe zugelassen ist. Einzelne Untersuchungen zeigen zwar auch die Wirksamkeit weiterer PAH-Medikamente, noch gab es jedoch keine großen und placebokontrollierten Studien zu deren Wirksamkeit bei CTEPH(2,6).

Eine weitere Therapiemöglichkeit bei Inoperabilität ist die Ballonangioplastie (BPA). Im Falle einer CTEPH werden dabei über mehrere Sitzungen je ein oder zwei Pulmonalgefäßsegmente aufgedehnt. Das vorsichtige Vorgehen reduziert die Gefahr eines Reperfusionssödems deutlich, und nach durchschnittlich 4,8 Sitzungen ist ein positiver Effekt auf die Rechtsherzfunktion sichtbar. Allerdings sind teilweise schwere Komplikationen wie Blutungen durch Gefäßperforation beschrieben, und vor allem zur Langzeitprognose ist die Studienlage noch sehr dünn. Dieses Verfahren ist nur an Expertenzentren durchzuführen, und nur als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes empfohlen. Dennoch wird die BPA mit zunehmender Erfahrung mit dieser Methode in Europa immer häufiger angewandt, aber die Endarteriektomie bleibt das bevorzugte Verfahren. Und letztlich besteht auch bei der CTEPH die Möglichkeit einer Lungentransplantation nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen(2,6,22).

1.5.5 PH unklarer oder multifaktorieller Genese

Gruppe 5 der pulmonalen Hypertonien ist eine sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen mit unterschiedlichen Ätiologien und verschiedenen Pathomechanismen. Diese sind meist kaum erforscht und in Folge sind die genauen Mechanismen oft nicht bekannt, und es können mehrere unterschiedliche Faktoren zusammenspielen, was eine Zuordnung zu den anderen Gruppen weiter erschwert(2).

Gemeinsam haben die Erkrankungen dieser Gruppe primär, dass die zugrundeliegenden Mechanismen aktuell kaum verstanden werden. Wegen des breiten Spektrums an Ursachen ist die Diagnosefindung ein häufig langwieriger Prozess. Auch lässt sich das Therapieschema nicht pauschalisieren, sondern muss genau auf die Diagnose abgestimmt werden. Die Behandlung der pulmonalen Hypertonie ist in diesen Fällen zweitrangig gegenüber der Therapie der zugrundeliegenden Ursache(2).

1.5.6 Pulmonale Hypertonie bei Belastung

In zahlreichen pulmonalen und cardialen Erkrankungen kommt es zu einer Änderung der Hämodynamik bei Belastung, oft ohne dass, oder lange bevor es zu Veränderungen bei Ruhe kommt. Dementsprechend ist die Beurteilung der Hämodynamik bei Belastung sinnvoll, um okkulte Störungen der Lungengefäße oder des linken Herzens aufzudecken. Speziell in der Diagnostik einer PH kann die Belastungshämodynamik in der Unterscheidung zwischen einer PAH und PH-LHD nützlich sein, vor allem bei in Ruhe grenzwertigen PAWP(3).

Dennoch ist in den aktuellen Guidelines zur pulmonalen Hypertonie keine Definition für eine pulmonale Hypertonie bei Belastung vorhanden. Erst 2017 veröffentlichte die European Respiratory Society eine Stellungnahme, in der eine neue Definition für diese Störung der Hämodynamik vorgeschlagen wurde. Diese bezieht sich nicht mehr ausschließlich auf den mPAP, da dieser stark vom Alter und dem Belastungsgrad abhängig ist. Stattdessen beinhaltet diese einen Bezug zum Herzminutenvolumen, da es bei gesunden Individuen bei Belastung gleichzeitig zu einem stetigen Anstieg von HMV, mPAP und PAWP und gleichzeitig einem geringen Abfall von TPR und PVR kommt. In Folge wurden als mögliche Definitionen für eine Belastungshypertonie ein mPAP $>30\text{mmHg}$ bei gleichzeitigem $\text{TPR} > 3\text{WU}$ während maximaler Belastung oder alternativ ein $\text{mPAP/CO-Slope} > 3\text{WU}$, wenn zumindest ein Ruhe- und ein Maximalwert verfügbar sind, vorgeschlagen. In Studien konnten diese Definitionen mit hoher Sensitivität und Spezifität Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen der Pulmonalgefäße oder des linken Herzens, wie zum Beispiel Klappenvitien, Herzinsuffizienz mit erhaltener

Auswurfraction oder Kollagenosen, von gesunden Kontrollen unterscheiden. Auch waren die Diagnosen zueinander konsistent und unabhängig von Alter und Geschlecht der Untersuchten(3,23).

Godinas et al. betonen, dass zwar die meisten Patientinnen und Patienten unabhängig von der Methode konsistent klassifiziert werden, bei einer signifikanten Anzahl an Patientinnen und Patienten jedoch produzieren die unterschiedlichen Methoden divergierende Ergebnisse(24).

Die erste Methode ist die simplere, da sie nur die Werte bei maximaler Belastung benötigt. Die zweite Definition ist dafür weniger anfällig für atemabhängige Schwankungen bei Maximalbelastung, und funktioniert auch wenn durch andere limitierende Faktoren keine Maximalbelastung erreicht werden kann(3).

Bei Herve et al. war bei den meisten Patientinnen und Patienten mit pathologischer Belastungsreaktion diese bereits bei submaximaler Belastung nachweisbar. Daher kann eine Belastungsuntersuchung im Falle eines mPAP >30mmHg und TPR>3WU bei submaximaler Belastung vorzeitig beendet werden(23).

Analog zum mPAP ist auch für den PAWP bei Belastung kein allgemein gültiger Grenzwert vorhanden, und die Beziehung zwischen PAWP und CO ist vermutlich ein besserer Prädiktor für pathologische linksventrikuläre Reaktion auf Belastung. Allerdings sind PAWP-Werte bei Belastung schwer zu messen und anfällig für Änderungen des intrathorakalen Drucks(3).

Ein starker PAP-Anstieg bei Belastung ist in einigen Studien signifikant mit dem Ruhe-PAP assoziiert. So ist eine Borderline PAP-Erhöhung in Ruhe häufig auch mit einer pathologischen Belastungsreaktion verbunden. In einer Studie waren 86% der Patientinnen und Patienten mit mPAP zwischen 21 und 24mmHg auch von einer Belastungshypertonie betroffen. Außerdem ging die Borderline-Druckerhöhung mit einer erhöhten Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate sowie reduzierter Belastbarkeit einher. In Patientinnen und Patienten mit systemischer Sklerose(SSc) ist eine milde mPAP-Erhöhung assoziiert mit einem erhöhten Risiko für eine spätere PAH. Eine unphysiologische Belastungsreaktion kann hierbei das Ergebnis einer pulmonalen Vaskulopathie ebenso wie der parenchymalen Lungenerkrankung oder einer Linksherzerkrankung sein. Die Druckerhöhung entsteht durch eine Erhöhung des Gefäßwiderstands oder eine Druckübertragung durch einen pulmonalarteriellen Rückstau(3,23).

Eine Anfälligkeit für Höhen-assoziierte Lungenödeme könnte ebenfalls mit einer pathologischen Belastungsreaktion auf Meereshöhe assoziiert sein, und diese daher sogar

dafür geeignet sein, Patientinnen und Patienten mit einer solchen Anfälligkeit zu identifizieren(3).

Eine Linksherzerkrankung mit normalem PAWP und enddiastolischem Druck in Ruhe kann durch die Erfassung der Belastungsparameter demaskiert werden. Ein vorbekanntes Linksherzversagen ist mit einem starken Anstieg des mPAP bei Belastung assoziiert, unabhängig davon, ob die Auswurffraktion erhalten ist oder nicht. Dieser entsteht durch eine reduzierte Distensibilität der Lungengefäße und reduzierte Links- und Rechtsventrikuläre Reserven, die zu einem reduzierten Herzminutenvolumen und erhöhten Füllungsdrücken führen. Bei reduzierter Auswurffraktion sind zusätzlich vor allem eine Mitralinsuffizienz und eine Desynchronisation des rechten und linken Ventrikels für den Druckanstieg ausschlaggebend, während bei erhaltener Auswurffraktion die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels der wichtigste Faktor ist(3).

Auch bei Lungenerkrankungen kommt es häufig zu einer pathologischen Belastungsreaktion. Dies wird vermutlich durch die Erhöhung des durchschnittlichen intrathorakalen Druck sowie die stärkeren intrathorakalen Druckschwankungen verursacht. Folglich ist auch die Belastungstoleranz reduziert. Allerdings ist durch die intrathorakalen Druckschwankungen auch die Messung der hämodynamischen Parameter erschwert. So führen endexpiratorische Messungen zu einer Überschätzung von PAP, PAWP und RAP. Atemmanöver beeinflussen HMV und die erhobenen Druckwerte. Deswegen sollten die Druckmessungen gemittelt über mehrere Atemzüge erhoben werden. Dadurch sind die Werte weniger von den Druckschwankungen beeinflusst, obwohl ein „Air trapping“ dennoch zu einer Überschätzung der transmuralen Druckwerte führt(3).

Eine Belastungsuntersuchung ist für Patientinnen und Patienten sinnvoll, bei denen ein Ruhe-mPAP unter 25mmHg vorliegt, die gleichzeitig aber symptomatisch sind. Vor allem Patientinnen und Patienten mit einer Borderline Druckerhöhung, also einem mPAP in Ruhe zwischen 20 und 25mmHg, sind nach aktueller Studienlage mehrheitlich von einer pulmonalen Belastungshypertonie betroffen(23).

Die prognostische Bedeutung der pulmonalen Belastungshypertonie ist nicht vollständig klar. Es handelt sich um eine klinisch relevante Entität, und bei Erkrankungen wie COPD kann sich eine pulmonale Belastungshypertonie zu einer pulmonalen Hypertonie bei Ruhe entwickeln. Generell sind die Studien die sich mit der Prognose der Belastungshypertonie befassen allerdings klein und monozentrisch. In weiterer Folge fehlen auch belastbare Daten zur Therapie der Belastungshypertonie. Es gibt zwar kleine Pilotstudien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SSc und pulmonaler Hypertonie bei

Belastung mit PAH-Medikation, aber die Daten reichen nicht für eine Therapieempfehlung. Ein Follow-up von Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Belastungshypertonie ist vor allem bei vorhandenen Risikofaktoren für eine pulmonale Hypertonie sinnvoll(3).

Auch bei Patientinnen und Patienten mit einer manifesten PAH kann die Bestimmung der Belastungshämodynamik relevant sein. Aktuelle Studien zeigten einen linearen Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und PAP bei Belastung, und eine Assoziation zwischen der rechtsventrikulären Kontraktionsreserve, dem Cardiac Index bei maximaler Belastung sowie dem Druck-Fluss-Verhältnis und Survival(3).

2 Systemischer Blutdruck bei Belastung

2.1 Physiologische Reaktion auf Belastung

Die normale Reaktion des systemischen Blutdrucks auf eine körperliche oder auch psychische Belastung ist ein Anstieg durch eine Steigerung des Herzzeitvolumens. Diese Steigerung beträgt bei Männern im Normalfall circa 50mmHg des systolischen Drucks, sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Patienten bei maximaler Belastung. Der Druckanstieg bei Frauen ist bei submaximaler Belastung etwas höher als bei Männern. Jüngere Patientinnen und Patienten erleben im Durchschnitt einen geringeren Druckanstieg als ältere, und besser trainierte Probandinnen und Probanden einen geringeren als unfitte(25).

Nach Belastungsende kann es zu einem raschen Abfall des systemischen Blutdrucks unter den Ruhewert kommen. Diese sogenannte post-exercise Hypotension kann auch bei Patientinnen und Patienten mit normalem systemischen Ruheblutdruck vorkommen, die Reaktion ist allerdings bei Patientinnen und Patienten mit systemischer Hypertonie wesentlich häufiger und stärker. Der Druckabfall ist proportional zum Ruhedruck und kann bis zu 22 Stunden anhalten. Signifikante Drucksenkungen treten bereits bei relativ geringer Belastung auf, und einige Studien suggerieren dass der Effekt umso größer ist, je höher die Belastung ist. Letzteres ist in anderen Studien allerdings nicht reproduzierbar(25).

2.2 Überproportionale Drucksteigerung bei Belastung

Die Variabilität in der Drucksteigerung wird weniger von einer Linksherzhypertrophie und -dysfunktion als durch den systemischen vaskulären Widerstand (systemic vascular resistance, SVR) ausgelöst. Der genaue Mechanismus ist noch unerforscht, aber Hypothesen umfassen endotheliale Dysfunktion oder eine insuffiziente Vasodilatation.

Ebenfalls besteht keine Einigkeit, bis zu welchem Grad der systemische Blutdruckanstieg bei Belastung normal ist, und ab wann von einer übermäßigen Druckerhöhung (=hypertensive response to exercise, HRE) zu sprechen ist. Verschiedene Studien haben Grenzwerte über unterschiedliche Methoden definiert, zum Beispiel Werte über einer bestimmten Perzentile, oder systolische Druckwerte über einer willkürlich gewählten Grenze(25–27).

Dementsprechend ist auch der diagnostische Wert einer systemischen Belastungshypertonie unsicher. Zu einer gesteigerten Belastungsreaktion des systemischen Blutdrucks bei normotensiven Patientinnen und Patienten als prädiktiver Faktor für eine spätere systemische Hypertension gibt es widersprüchliche Studien. Mit der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität war der Druckanstieg unter Belastung jedoch in mehreren Studien signifikant assoziiert. So fand sich zum Beispiel bei Mariampillai et al. ab einem systolischen Druck von 180mmHg bei mäßiger Belastung eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität(25,26).

Tests mit psychischer Belastung finden zumeist in der Form von Rechenaufgaben statt, können aber auch als Interviews zu emotionalen Themen, Zeichenaufgaben, et cetera sein. Die Simulation von psychischen Stress im klinischen Setting führt zu wesentlich individuelleren Ergebnissen als Test mit körperlicher Belastung, da der bei Patientinnen und Patienten ausgelöste Stress stark von der Persönlichkeit dieser abhängt. Und auch bei mehreren Wiederholungen des selben Tests ergeben sich oft sehr unterschiedliche Werte, also sind Ergebnisse kaum reproduzierbar. Des Weiteren unterscheiden sich solche künstlichen Stressoren deutlich von realen Belastungssituationen. Dementsprechend sind auch die Ergebnisse der Studien, die sich damit befassen, sehr unterschiedlich.

Manche konnten einen stärkeren Druckanstieg bei Patientinnen und Patienten mit Hypertonie finden, andere fanden keine solchen Zusammenhänge.

Eine überproportionale systolische Drucksteigerung kann auch augenscheinlich Gesunde mit Ruhewerten im physiologischen Bereich betreffen, und fällt folglich in Ruhemessungen nicht auf. Bei Schultz et al.(27) hat sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen mittlerem Belastungsgrad und kardiovaskulärem Risiko ergeben, bei maximaler Belastung jedoch war die Assoziation nicht signifikant. Diese führten sie auf geringe Studienzahl sowie Probleme beim Messen während hoher Belastung sowie Schwierigkeiten bei der Einschätzung, welche Belastung tatsächlich der maximalen Leistung der Probandinnen und Probanden entsprach. Auch ist der Einfluss der Fitness der

Untersuchten zu berücksichtigen, da die maximale Belastung einer Patientin oder eines Patienten abhängig von dieser stark variieren kann.

Aktuell existieren keine Guidelines zu klinischer Bedeutung, Diagnostik und Therapie. Es existiert kein Standard für diagnostische Belastungstests und über die Definition der HRE herrscht Uneinigkeit(25,27).

2.3 HRE und PH

Je nach Art der pulmonalen Hypertonie ist auch mit einer systemischen Hypertonie zu rechnen. So kann eine systemische Hypertonie Ursache einer Linksherzinsuffizienz und in Folge einer postkapillären PH sein. Umgekehrt kann beispielsweise ein portaler Hypertonus als Folge einer Rechtsherzinsuffizienz entstehen. Weiters können sie auch gemeinsame Ursachen haben, wie zum Beispiel eine Aortenklappeninsuffizienz.

Mit der Beziehung zwischen einer systemischen Belastungshypertonie und pulmonaler Hypertonie befassen sich weder die Richtlinien zu PH noch die zur systemischen Hypertonie(2,25). In einer Studie zeigte sich ein hypotoner systolischer Blutdruck als starker negativer Prognosefaktor für die Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mit PH. So war ein systolischer Druck unter 120mmHg unter Belastung assoziiert mit einer Einjahres-Überlebensrate von 34% im Vergleich zu einer Rate von 93% bei über 120mmHg. Dies führten sie auf eine zunehmende Rechtsherzinsuffizienz durch verminderte koronare Perfusion zurück(28).

3 Material und Methoden

3.1 Fragestellung

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, ob es eine Korrelation zwischen dem systemischen Blutdruck (mSAP) und dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) bei Belastung gibt. Die Arbeitshypothese ist, dass die Änderung des systemischen Gefäßwiderstandes mit der Änderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes während Belastung assoziiert ist und ein höherer systemischer Blutdruck bei Belastung auch mit einer Steigerung des mPAP einhergeht. In weiterer Folge beschäftigt sich diese Arbeit damit, ob dieser Zusammenhang sich verändert, wenn das untersuchte Kollektiv nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt wird. Diese Subgruppenanalysen beschäftigen sich mit Unterschieden im PAWP und der Anzahl bekannter Begleiterkrankungen sowie Unterschieden zwischen normaler und veränderter Hämodynamik definiert nach dem Vorschlag der ERS und Patientinnen und Patienten mit einem systolischem Belastungsblutdruck über respektive unter 200mmHg.

Eine starke Assoziation zwischen der systemischen und der pulmonalen Drucksteigerung würde nahelegen, dass eine überproportionale systemische Belastungsreaktion auch mit einer pulmonalen Belastungshypertonie einhergeht.

3.2 Datenanalyse

Diese Arbeit ist eine retrospektive Datenanalyse von Daten zu Rechtsherzkatheteruntersuchungen an der pulmonologischen Ambulanz der medizinischen Universität Graz. Der untersuchte Zeitraum umfasst Untersuchungen von Juni 2005 bis März 2018.

Bei den Belastungs-Rechtsherzkatheteruntersuchungen führten die Patientinnen und Patienten nach den Ruhemessungen Übungen auf einem halbaufrechten Fahrradergometer aus, mit stufenförmig alle zwei Minuten um 25W ansteigender Belastung. Der systemische Druck wurde mittels Sphygmomanometer gemessen, die pulmonalen Druckwerte wurden über einen flüssigkeitsgefüllten Katheter erhoben, mit der mittleren Thoraxebene als Referenzpunkt. Alle Druckwerte wurden kontinuierlich gemessen und über mehrere Atemzüge gemittelt. Die systemische Sauerstoffsättigung wurde mittels vom Ohrläppchen entnommen kapillaren Blut erhoben. Druckwerte wurden bei Ruhe, allen Belastungsstufen sowie 3 und 8 Minuten nach Belastungsende erhoben(29).

Die Datenanalyse geschah als Rangkorrelationsanalyse der gesamten Gruppe als Ganzes sowie in mehreren Subgruppenanalysen, die die Betroffenen nach pulmonaler Hämodynamik, Wedge-Druck, systolischen Blutdruck bei Belastung und Zahl der cardialen Begleiterkrankungen einteilten. Es wurden einerseits die Absolutwerte miteinander verglichen und andererseits die Differenz zwischen den Ruhewerten und unterschiedlichen Belastungsstufen errechnet.

Aus den im genannten Zeitraum durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurden diejenigen ausgewählt, zu denen Belastungsdaten erhoben wurden. Lagen zu einer Patientin oder einem Patienten Daten von mehr als einer Untersuchung vor, wurden nur die Daten der Erstuntersuchung berücksichtigt. Patientinnen und Patienten mit einem negativen Δ SAP, also einem Abfall des systemischen Blutdrucks bei Belastung unter den Wert des systemischen Blutdrucks in Ruhe, wurden nicht in die Analyse integriert, da ein Absinken des mSAP bei Belastung als Fehler in der Messung interpretiert wurde. Von den verbleibenden Datensätzen wurden diejenigen ausgeschlossen, bei denen bereits im Ruhezustand eine pulmonale Hypertonie bestand.

Mit den verbleibenden 268 Datensätzen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen mPAP und mSAP berechnet, jeweils in Ruhe, bei 25W, 50W und maximaler

Belastung, sowie Δ PAP und Δ SAP zwischen Ruhewerten und maximaler Belastung respektive 50W Belastung sowie 25W Belastung. Anschließend wurden in vier Subgruppenanalysen das Kollektiv in zwei oder drei Gruppen unterteilt, um Unterschieden in der pulmonalen und systemischen Hämodynamik sowie etwaigen Herzerkrankungen Rechnung zu tragen, und innerhalb der erstellten Gruppen wiederum Korrelationskoeffizienten errechnet.

Die erste Subgruppenanalyse teilte die Patientinnen und Patienten in eine Gruppe mit normaler Belastungshämodynamik und eine mit Belastungs-PH. Als Cutoff-Punkt diente, dem Vorschlag der ERS folgend, ein mPAP ≥ 30 mmHg und TPR ≥ 3 WU während der höchsten erreichten Belastung. Unter Ausschluss des Teils des Kollektivs, bei dem aufgrund fehlender Daten der TPR nicht berechnet werden konnte, wurden dann die Korrelationen bei 25W, 50W und maximal erreichter Wattzahl errechnet. Weiters wurden Δ PAP und Δ SAP bei diesen Belastungsstufen errechnet und diese ebenfalls per Korrelationsanalyse miteinander verglichen.

Die zweite Analyse teilte die Untersuchten in diejenigen mit einem PAWP kleiner und größer gleich 20mmHg. Werte über dieser Grenze während maximaler Belastung wurden als Zeichen für eine Linkscardiale Ursache einer unphysiologischen Belastungsreaktion gewertet. Patientinnen und Patienten, bei denen keine PAWP-Werte vorhanden waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Auch hier wurden Korrelationskoeffizienten sowohl der Absolutwerte als auch der Differenzen berechnet.

Die dritte Analyse unterschied zwischen einem systolischen Blutdruck über oder unter 200mmHg bei maximaler Belastung, als Zeichen einer überproportionalen Belastungsreaktion. Korrelationskoeffizienten wurden für die Absolutwerte bei Ruhe, 25W, 50W und maximaler Belastung sowie die Differenzen zwischen Ruhe und maximaler Belastung, Ruhe und 50W Belastung sowie Ruhe und 25W Belastung errechnet.

Die vierte Analyse richtete sich nach der Anzahl der bekannten cardialen Begleiterkrankungen. Das untersuchte Kollektiv wurde in Gruppen mit null, einer oder mehr cardialen Begleiterkrankungen eingeteilt. Als cardiale Begleiterkrankungen wurden angeborene und erworbene Herzfehler, höhergradige Klappenvitien, Herzinsuffizienzen, koronare Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Myokarditiden, Endokarditiden, Kardiomyopathien und Shunts sowie vorangegangene Myokardinfarkte und Operationen wie Schrittmacherimplantationen oder Herztransplantationen gewertet. Auch hier wurden die gleichen Korrelationskoeffizienten berechnet.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Hauptanalyse

Für die gesamte eingeschlossene Population als Ganzes ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen mPAP und mSAP für alle Belastungsstufen (siehe Tabelle 3). In Ruhe betrug der Korrelationskoeffizient zwischen diesen Parametern $\rho=0,016$, diese Korrelation war aber nicht signifikant. Zwar war die Korrelation bei Belastungswerten wesentlich höher, blieb für die Absolutwerte allerdings immer deutlich unter $\rho=0,3$. Bei 25W Belastung war die Korrelation $\rho=0,268$. Am höchsten war die Korrelation mit $\rho=0,277$ bei 50W. Bei maximaler Belastung war die Korrelation wieder geringer ($\rho=0,188$).

	n =	Median	IQR
Alter [Jahre]	268	62	21
Größe [cm]	268	167	10
Geschlecht [weiblich]	195(73%)		
Gewicht [kg]	268	73	24
Gehstrecke [m]	175	426	132
NT-proBNP [pg/ml]	256	150	338
FVC [%predicted]	265	92,5	24,8
FEV1 [%predicted]	265	89,0	26,5
FEV1 FVC	265	77,9	10,11
TLC [%predicted]	254	101,6	26,7
DLCO cSB [%predicted]	225	78,5	28,3
DLCO cVA [%predicted]	225	86,2	27,4
Wattmax	268	75	50
kardiale Begleiterkrankungen	156(58%)		
Kollagenosen	85(32%)		
PAH-Therapie	16(6%)		

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation

Die Korrelationen der Differenzwerte ähneln denen der Absolutwerte sehr. Die Korrelation von $\Delta_{\text{Max-RuhePAP}}$ und $\Delta_{\text{Max-RuheSAP}}$ war $\rho=0,176$ ($p<0,01$), und bei $\Delta_{50\text{-RuhePAP}}$ und $\Delta_{50\text{-RuheSAP}}$ errechnete sich der Korrelationskoeffizient als $\rho=0,258$ ($p<0,01$). Die Differenzwerte zwischen Ruhe und 25W zeigten aber eine viel höhere Korrelation mit $\rho=0,353$ ($p<0,01$).

Ruhehämodynamik	n=	Median	IQR
mean PAP (mmHg)	268	18,0	7
mean SAP (mmHg)	268	84,0	13
RRsys (mmHg)	268	124,5	23
RRdia (mmHg)	268	65,0	16
PAWP (mmHg)	266	8,0	4
RAP (mmHg)	268	5	3
HF (Schläge/min)	268	72	16
CO (l/min)	268	5,0	1,84
CI (l/min/m ²)	268	2,7	0,81
PVR (WU)	265	1,86	1,28

Tabelle 2: Ruhehämodynamik der Gesamtpopulation

mPAP vs. mSAP	Ruhe	25W	50W	max
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,016	0,268	0,277	0,188
p	0,398	<0,001	<0,001	0,001

Δ mPAP vs. Δ mSAP	Ruhe – 25W	Ruhe – 50W	Ruhe - Max
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,353	0,258	0,175
p	<0,001	<0,001	0,002

Tabelle 3: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman in der Gesamtpopulation

4.2 Normale gegen pathologische pulmonale Hämodynamik

Die Subgruppenanalysen ergaben deutlich stärkere Ergebnisse, angefangen bei normaler gegen veränderte Belastungshämodynamik. Der Korrelationsquotient zwischen mPAP und mSAP bei maximaler Belastung war bei normaler Hämodynamik $\rho=0,209$ ($p=0,017$) und bei veränderter Hämodynamik $\rho=0,224$ ($p<0,01$) (siehe Tabelle 5). Mit 50W Belastung war die Korrelation in der Gruppe mit normaler Hämodynamik nicht signifikant, in der anderen Gruppe etwas schwächer als bei maximaler Belastung ($\rho=0,210$; $p<0,01$). Bei 25W Belastung war die Korrelation bei normaler Hämodynamik am größten, dort war

$\rho=0,296$ ($p<0,01$). In der Gruppe mit veränderter Hämodynamik war die Korrelation $\rho=0,195$ ($p<0,01$) und somit geringer als bei höheren Belastungsstufen.

mPAP normal (n=102)	n=	Median	IQR	Belastungs PH (n=155)	n=	Median	IQR	p=
Alter [Jahre]	102	53	21	Alter [Jahre]	155	67	15	<0,001
Größe [cm]	102	170	11	Größe [cm]	155	165	9	
Geschlecht [weiblich]	68(67%)			Geschlecht [weiblich]	121(78%)			0,043
Gewicht [kg]	102	75	22	Gewicht [kg]	155	70	23	0,012
Gehstrecke [m]	65	450	112	Gehstrecke [m]	101	394	133	0,001
NT-proBNP [pg/ml]	96	93	126	NT-proBNP	150	260	470	<0,001
FVC [% predicted]	100	95	19	FVC [%predicted]	154	91	30	0,059
FEV1 [%predicted]	100	91	19	FEV1 [%predicted]	154	84	33	0,006
FEV1/ FVC	100	80	8	FEV1 FVC	154	77	11	0,004
TLC [%predicted]	95	100	21	TLC [%predicted]	149	102	29	0,253
DLCO cSB [%predicted]	88	84	24	DLCO cSB [%predicted]	127	76	30	<0,001
DLCO cVA [%predicted]	88	93	21	DLCO cVA [%predicted]	127	82	29	<0,001
Wattmax	102	100	50	Wattmax	155	75	25	<0,001
Cardiale Begleiterkrankungen	47(46%)			Cardiale Begleiterkrankungen	105(68%)			<0,001
Kollagenose	43(42%)			Kollagenose	39(25%)			0,004
PAH-Therapie	6(6%)			PAH-Therapie	10(6%)			0,874

Tabelle 4: Patientencharakteristika bei Einteilung der Patientenpopulation in normale pulmonale Belastungshämodynamik und Belastungs-PH

Die Differenzwerte zeigten deutlichere Unterschiede, mit fehlender Signifikanz für die Gruppe mit normaler Hämodynamik bei Δ_{50} -Ruhe. $\Delta_{\text{Max-Ruhe}}$ ergab für normale Hämodynamik $\rho=0,182$ ($p=0,034$). Für Δ_{25} -Ruhe ergab sich in dieser Gruppe $\rho=0,196$ ($p=0,028$). Die zweite Gruppe zeigte einen Korrelationskoeffizienten von $\rho=0,242$ ($p<0,01$) für die Differenzen zwischen maximaler Belastung und Ruhewerten. Bei submaximaler Belastung ergab sich bei veränderter Hämodynamik $\rho=0,292$ ($p<0,01$) für Δ_{50} -Ruhe und $\rho=0,397$ ($p<0,01$) für Δ_{25} -Ruhe.

mPAP vs. mSAP									
mPAP normal	Ruhe	25W	50W	max	Belastungs PH	Ruhe	25W	50W	max
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,127	0,296	0,068	0,209	Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	-0,078	0,195	0,210	0,224
p	0,101	0,002	0,255	0,017	p	0,167	0,008	0,009	0,003

	Ruhe-25W normal	Ruhe-25W Belastungs PH	Ruhe-50W normal	Ruhe-50W Belastungs PH	Ruhe-Max normal	Ruhe-Max Belastungs PH
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,196	0,397	-0,158	0,292	0,182	0,242
p	0,028	<0,001	0,063	0,0004	0,034	0,001

Tabelle 5: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung in normale pulmonale Belastungshämodynamik und Belastungs-PH

4.3 PAWP <20 gegen ≥20mmHg

Die zweite Subgruppenanalyse, die Patientinnen und Patienten in 2 Gruppen mit einem PAWP über respektive unter 20mmHg bei maximaler Belastung einteilte, zeigte ähnliche Ergebnisse (siehe Tabelle 7).

PAWPmax <20mmHg (n=121)	n=	Median	IQR	PAWPmax ≥20mmHg (n=136)	n=	Median	IQR	p=
Alter [Jahre]	121	58	20	Alter [Jahre]	136	66	19	<0,001
Größe [cm]	121	169	12	Größe [cm]	136	165	10	
Geschlecht [weiblich]	77(64%)			Geschlecht [weiblich]	110(81%)			0,002
Gewicht [kg]	121	72	24	Gewicht [kg]	136	73	26	0,001
Gehstrecke [m]	76	438	125	Gehstrecke [m]	91	420	143	0,315
NT-proBNP [pg/ml]	114	109	223	NT-proBNP	131	194	449	<0,001
FVC [%predicted]	119	94	23	FVC [%predicted]	135	92	27	0,602
FEV1 [%predicted]	119	89	27	FEV1 [%predicted]	135	87	26	0,671
FEV1 FVC	119	78	10	FEV1 FVC	135	78	11	0,552
TLC [%predicted]	113	100	23	TLC [%predicted]	131	104	29	0,044
DLCO cSB [%predicted]	102	75	30	DLCO cSB [%predicted]	113	83	26	0,017
DLCO cVA [%predicted]	102	84	29	DLCO cVA [%predicted]	113	90	23	0,059
Wattmax	121	75	50	Wattmax	136	75	50	0,054
Cardiale Begleiterkrankungen	61(50%)			Cardiale Begleiterkrankungen	89(65%)			0,010
Kollagenose	44(36%)			Kollagenose	38(28%)			0,148
PAH-Therapie	5(4%)			PAH-Therapie	10(7%)			0,279

Tabelle 6: Patientencharakteristika bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen mSAP und mPAP ergab für niedrigeren PAWP bei 50W kein signifikantes Ergebnis ($\rho=0,131$; $p=0,090$). Bei 25W

erreichte diese Gruppe $\rho=0,258$ ($p<0,01$) und bei maximaler Belastung $\rho=0,173$ ($p=0,029$). Bei höheren PAWP ergab sich bei maximaler Belastung $\rho=0,147$ ($p=0,044$). Die Korrelation war bei 50W mit $\rho=0,296$ ($p<0,01$) wieder am höchsten und bei 25W diesmal höher als bei maximaler Belastung ($\rho=0,235$; $p<0,01$). Die Korrelation ist dort, wo sie signifikant ist, in der Gruppe mit PAWP<20 größer als der anderen. Die Korrelation zwischen $\Delta_{\text{Max-RuhePAP}}$ und $\Delta_{\text{Max-RuheSAP}}$ war in keiner der beiden Gruppen signifikant, sie betrug $\rho=0,099$ ($p=0,141$) bei PAWP<20mmHg und $\rho=0,101$ ($p=0,122$) bei PAWP \geq 20mmHg. Auch bei $\Delta_{50\text{-Ruhe}}$ war die Korrelation in der Gruppe mit den niedrigeren PAWP nicht signifikant ($\rho=-0,013$; $p=0,446$). In der anderen Gruppe war $\rho=0,314$ ($p<0,01$). Und in der letzten Differenzanalyse fanden sich für die Gruppe mit niedrigeren PAWP $\rho=0,208$ ($p=0,013$) und in der Gruppe mit höheren PAWP $\rho=0,354$ ($p<0,01$).

mPAP vs. mSAP									
PAWP<20	Ruhe	25W	50W	max	PAWP \geq 20	Ruhe	25W	50W	max
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,057	0,258	0,131	0,173	Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,021	0,235	0,296	0,147
p	0,266	0,003	0,090	0,029	p	0,405	0,003	0,001	0,044

Δ mPAP vs. Δ mSAP							
	Ruhe-25W PAWP<20	Ruhe-25W PAWP \geq 20	Ruhe-50W PAWP<20	Ruhe-50W PAWP \geq 20	Ruhe-Max PAWP<20	Ruhe-Max PAWP \geq 20	
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)		0,208	0,354	-0,013	0,314	0,099	0,101
p		0,013	<0,001	0,446	0,0003	0,141	0,122

Tabelle 7: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung

4.4 RRsysmax <200 gegen \geq 200mmHg

In der dritten Analyse standen Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 200mmHg denen mit einem geringeren RRsys bei maximaler Belastung gegenüber. Die stärkste Korrelation in dieser Analyse war in der Gruppe mit RRsysmax>200mmHg bei 50W Belastung (siehe Tabelle 9). In dieser Gruppe betrug der Korrelationskoeffizient $\rho=0,367$ ($p<0,01$), im Vergleich mit $\rho=0,263$ ($p<0,01$) in der Gruppe mit RRsysmax<200mmHg. Die Korrelation der Werte während maximaler Belastung ist schwächer und in der Gruppe mit RRsysmax>200mmHg nicht signifikant ($\rho=0,174$; $p=0,27$). In der anderen Gruppe war $\rho=0,157$ ($p=0,010$) bei maximaler Belastung. Die Werte bei 25W sind in beiden Gruppen signifikant und liegen mit $\rho=0,277$

($p < 0,01$) in der niedrigeren und $\rho = 0,265$ ($p = 0,041$) in der höheren Gruppe zwischen den Werten von 50W und maximaler Belastung.

RRsysmax <200mmHg (n=222)	n=	Median	IQR	RRsysmax \geq 200mmHg (n=45)	n=	Median	IQR	p=
Alter [Jahre]	222	61	22	Alter [Jahre]	45	64	16	0,741
Größe [cm]	222	166	11	Größe [cm]	45	169	11	
Geschlecht [weiblich]	168(76%)			Geschlecht [weiblich]	26(58%)			0,014
Gewicht [kg]	222	72	23	Gewicht [kg]	45	77	25	0,052
Gehstrecke [m]	144	414	147	Gehstrecke [m]	31	455	87	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	212	160	369	NT-proBNP	43	119	247	0,172
FVC [%predicted]	219	92	27	FVC [%predicted]	45	94	15	0,437
FEV1 [%predicted]	219	88	28	FEV1 [%predicted]	45	90	19	0,354
FEV1 FVC	219	78	11	FEV1 FVC	45	77	9	0,398
TLC [%predicted]	208	100	29	TLC [%predicted]	45	106	22	0,191
DLCO cSB [%predicted]	184	77	28	DLCO cSB [%predicted]	41	89	22	0,046
DLCO cVA [%predicted]	184	85	26	DLCO cVA [%predicted]	41	96	20	0,063
Wattmax	222	75	50	Wattmax	45	100	50	<0,001
Cardiale Begleiterkrankungen	128(58%)			Cardiale Begleiterkrankungen	27(60%)			0,694
Kollagenose	70(32%)			Kollagenose	15(33%)			0,813
PAH-Therapie	16(7%)			PAH-Therapie	0(0%)			0,061

Tabelle 8: Patientencharakteristika bei Einteilung nach systolischem systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung

Die Korrelationen der Differenzwerte sind mit Ausnahme von $\Delta_{\text{Max-Ruhe}}$ in beiden Gruppen signifikant. In $\Delta_{\text{Max-Ruhe}}$ war nur die Gruppe mit $\text{RRsysmax} < 200 \text{ mmHg}$ signifikant ($\rho = 0,129$; $p = 0,027$). Die Korrelation zwischen $\Delta_{50\text{-Ruhe}} \text{PAP}$ und $\Delta_{50\text{-Ruhe}} \text{SAP}$ war in der Gruppe mit niedrigeren RRsysmax $\rho = 0,247$ ($p < 0,01$) und in der anderen Gruppe $\rho = 0,360$ ($p < 0,01$). Und $\Delta_{25\text{-Ruhe}}$ zeigte die in der ersten Gruppe stärkste Korrelation ($\rho = 0,376$; $p < 0,01$), in letzterer war sie aber mit $\rho = 0,199$ ($p = 0,098$) nicht signifikant.

mPAP vs. mSAP									
<200	Ruhe	25W	50W	max	≥200	Ruhe	25W	50W	max
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	-0,0009	0,277	0,263	0,157	Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,152	0,265	0,367	0,174
p	0,495	<0,001	<0,001	0,010	p	0,159	0,041	0,007	0,127

ΔmPAP vs. ΔmSAP	Ruhe-25W RRsysmax<200	Ruhe-25W RRsysmax≥200	Ruhe-50W RRsysmax<200	Ruhe-50W RRsysmax≥200	Ruhe-Max RRsysmax<200	Ruhe-Max RRsysmax≥200
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,376	0,199	0,247	0,360	0,129	0,127
p	<0,001	0,098	0,0003	0,008	0,027	0,203

Tabelle 9: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung nach systolischen systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung

4.5 Anzahl cardialer Erkrankungen

Die letzte Subgruppenanalyse verglich Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr cardialen Begleiterkrankungen mit Patientinnen und Patienten mit einer und mit solchen ohne Begleiterkrankungen. In der Gruppe ohne cardiale Begleiterkrankungen waren die Ergebnisse bei allen Belastungsstufen signifikant (siehe Tabelle 11). Die Korrelationskoeffizienten betragen in dieser Gruppe $\rho=0,435$ ($p<0,01$) bei 25W, $\rho=0,364$ ($p<0,01$) bei 50W und $\rho=0,173$ ($p=0,03$) bei maximaler Belastung.

Der höchste Korrelationskoeffizient ergab sich in der Gruppe mit zwei oder mehr cardialen Begleiterkrankungen bei maximaler Belastung. Dieser betrug $\rho=0,351$ ($p<0,01$). Bei geringeren Belastungsstufen war die Korrelation in dieser Gruppe nicht signifikant.

Die Gruppe mit genau einer cardialen Erkrankung lag mit ihren Ergebnissen zwischen den anderen beiden Gruppen. Die Ergebnisse bei 50W waren nicht signifikant, bei 25W ergab sich ein $\rho=0,176$ ($p=0,04$), und bei maximaler Belastung war $\rho=0,197$ ($p=0,02$).

In den Differenzanalysen waren die Korrelationskoeffizienten für $\Delta_{\text{Max-Ruhe}}$ in der Gruppe ohne Begleiterkrankungen sowie $\Delta_{50\text{-Ruhe}}$ und $\Delta_{25\text{-Ruhe}}$ in der Gruppe mit ≥ 2

Begleiterkrankungen nicht signifikant. Die Gruppe mit einer Begleiterkrankung hatte in $\Delta_{\text{Max-Ruhe}}$ eine niedrigere Korrelation als die Gruppe mit mindestens zwei, $\rho=0,239$ ($p<0,01$) in der erstgenannten Gruppe gegenüber $\rho=0,400$ ($p<0,01$) in der zweitgenannten. In $\Delta_{50\text{-Ruhe}}$ und $\Delta_{25\text{-Ruhe}}$ hat sich dieses Verhältnis umgedreht und die Gruppen mit keiner respektive einer cardialen Begleiterkrankung haben nun mit $\rho=0,262$ ($p<0,01$) respektive $\rho=0,231$ ($p=0,01$) bei $\Delta_{50\text{-Ruhe}}$ und $\rho=0,421$ ($<0,01$) respektive $\rho=0,345$ ($p<0,01$) bei $\Delta_{25\text{-Ruhe}}$ einen größeren Korrelationskoeffizienten als die Gruppe mit ≥ 2 cardialen Begleiterkrankungen ($\rho=0,217$; $p=0,092$ beziehungsweise $\rho=0,234$; $p=0,051$).

Cardiale Begleiterkr.=0 (n=51)	n=	Median	IQR	Cardiale Begleiterkr.=1 (n=51)	n=	Median	IQR	Cardiale Begleiterkr.≥2 (n=51)	n=	Median	IQR	p=
Alter [Jahre]	112	53	22	Alter [Jahre]	105	65	16	Alter [Jahre]	51	71	13	<0,001
Größe [cm]	112	167,0	10	Größe [cm]	105	168,0	13	Größe [cm]	51	164,0	9	
Geschlecht [weiblich]	89(79%)			Geschlecht [weiblich]	72(69%)			Geschlecht [weiblich]	34(67%)			0,109
Gewicht [kg]	112	68,0	18,8	Gewicht [kg]	105	76,0	24,5	Gewicht [kg]	51	75,0	25,0	<0,001
Gehstrecke [m]	68	470,0	104	Gehstrecke [m]	74	412,5	131	Gehstrecke [m]	33	363,0	149	<0,001
NT-proBNP [pg/ml]	108	104,0	149	NT-proBNP	101	158,0	369	NT-proBNP	47	501,0	673	<0,001
FVC [%predicted]	111	92,6	27,5	FVC [%predicted]	104	95,0	25,0	FVC [%predicted]	50	88,7	21,9	0,498
FEV1 [%predicted]	111	89,0	31,6	FEV1 [%predicted]	104	90,6	23,7	FEV1 [%predicted]	50	83,7	21,5	0,534
FEV1 FVC	111	79,7	9,94	FEV1 FVC	104	76,1	10,41	FEV1 FVC	50	77,0	7,87	0,75
TLC [%predicted]	107	101,6	27,6	TLC [%predicted]	101	101,6	26,9	TLC [%predicted]	46	102,4	27,0	0,88
DLCO cSB [%predicted]	94	76,2	26,0	DLCO cSB [%predicted]	91	79,5	30,9	DLCO cSB [%predicted]	40	86,1	27,9	0,233
DLCO cVA [%predicted]	94	84,6	25,4	DLCO cVA [%predicted]	91	86,3	26,9	DLCO cVA [%predicted]	40	94,8	29,5	0,039
Wattmax	112	87,5	25	Wattmax	105	75,0	50	Wattmax	51	50,0	25	<0,001
Cardiale Begleiterkr.	0(0%)			Cardiale Begleiterkr.	105 (100%)			Cardiale Begleiterkr.	51(100%)			<0,001
Kollagenose	52(46%)			Kollagenose	29(28%)			Kollagenose	4(8%)			<0,001
PAH-Therapie	9(8%)			PAH-Therapie	4(4%)			PAH-Therapie	3(6%)			0,437

Tabelle 10: Patientencharakteristika bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen

mPAP vs. mSAP														
Card. Erkr.=0	Ruhe	25W	50W	max	Card. Erkr.=1	Ruhe	25W	50W	max	Card. Erkr.≥2	Ruhe	25W	50W	max
Spearman (ρ)	0,109	0,435	0,364	0,173	Spearman (ρ)	-0,044	0,176	0,167	0,197	Spearman (ρ)	-0,044	0,134	0,104	0,351
p	0,127	<0,001	<0,001	0,034	p	0,327	0,037	0,056	0,022	p	0,379	0,178	0,264	0,006

ΔmPAP vs. ΔmSAP	Ruhe-25W card. Erkr.=0	Ruhe-25W card. Erkr.=1	Ruhe-25W card. Erkr.≥2	Ruhe-50W card. Erkr.=0	Ruhe-50W card. Erkr.=1	Ruhe-50W card. Erkr.≥2	Ruhe-Max card. Erkr.=0	Ruhe-Max card. Erkr.=1	Ruhe-Max card. Erkr.≥2
Korrelationskoeffizient nach Spearman (ρ)	0,421	0,345	0,234	0,262	0,231	0,217	0,073	0,239	0,4
p	<0,001	<0,001	0,051	0,004	0,013	0,092	0,223	0,007	0,002

Tabelle 11: Korrelationsanalyse nach Spearman bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen

5 Diskussion

Die zugrunde liegende Annahme dieser Arbeit ist, dass eine Korrelation zwischen der Höhe des systemischen und des pulmonalen Blutdruck bei Belastung besteht, und dass

diese umso stärker ist, je höher die Belastung. Faktoren, die Einfluss auf den systemischen Widerstand haben, haben so auch eine Wirkung auf den Widerstand im pulmonalen Kreislauf und andersherum beeinflussen pulmonale Widerstandsänderungen auch den systemischen Kreislauf. Diese Vermutung wurde teilweise bestätigt, da sich bei allen Analysen eine zumindest schwache Korrelation bei mindestens einer Belastungsstufe zeigte. Im Gegensatz dazu haben die Korrelationskoeffizienten in Ruhe in keiner Analyse Signifikanz erreicht. Es besteht also eindeutig ein Unterschied zur Ruhehämodynamik, und systemischer und pulmonaler Blutdruck sind bei Belastung stärker voneinander abhängig. Eine Veränderung im pulmonalen Kreislauf führt also auch zu einer Veränderung im großen Kreislauf und umgekehrt.

Gleichzeitig aber war der Effekt nicht umso stärker, je höher die Belastungsstufe war, sondern im Gegenteil bei vielen Subgruppen bei 25W am stärksten. Dies ist vermutlich auf die großen Unterschiede in den erreichten Belastungsstufen und einer Einschränkung der Belastbarkeit, ohne das cardiopulmonale Maximum zu erreichen, zurückzuführen. Weiters könnten Unterschiede durch eine Änderung des mPAP bei maximaler Belastung verursacht sein, zum Beispiel ein Anstieg durch eine übermäßige linksatriale Drucksteigerung, oder ein Abfall durch einen niedrigen gemischten venösen Sauerstoffgehalt und eine Aktivierung des Sympathikus(24).

Wie erwartet waren die Effekte stark von kardiovaskulären Faktoren abhängig, und Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen in den Subanalysen wurden bei Analyse der Differenzwerte stärker.

5.1 Hauptanalyse

Allgemein ist zu erwähnen, dass bei allen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung zumindest der Verdacht auf eine Erkrankung bestand. Die meisten Untersuchten wurden mit dem Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie zugewiesen, der Rest verteilt sich primär auf Formen der PH sowie Herzerkrankungen. Einige Patientinnen und Patienten wurden aufgrund einer COPD oder eines Schlafapnoesyndroms untersucht. Es gibt in dieser Arbeit also keine gesunde Kontrollgruppe.

Da es sich bei meiner Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt und eine RHK-Untersuchung eine aufwendige Untersuchung ist, finden sich bei einem Großteil der untersuchten Population Komorbiditäten wie interstitielle Lungenerkrankungen oder Herzleiden. Diese Komorbiditäten haben vermutlich einen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit gehabt.

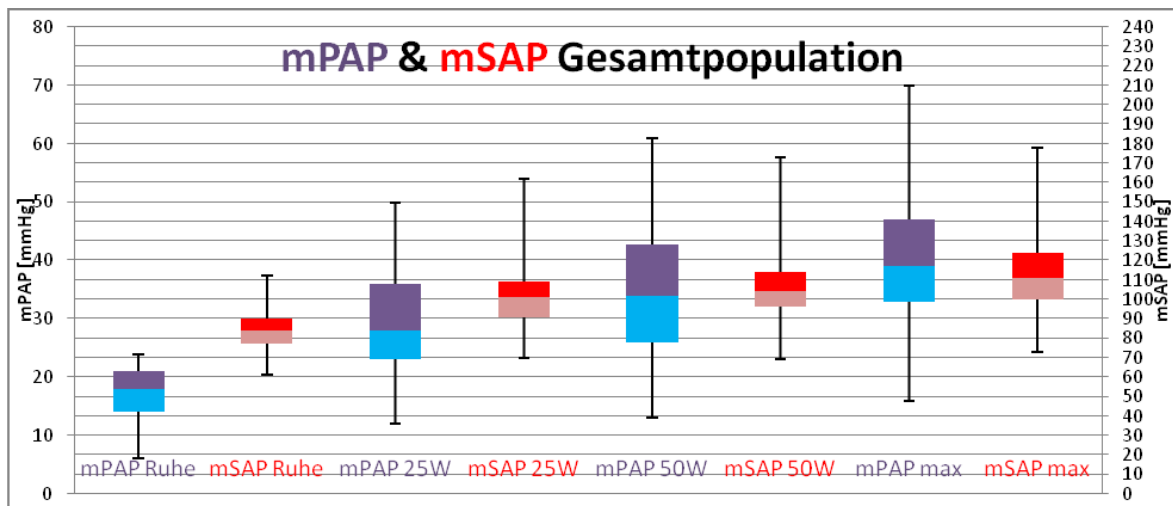


Abbildung 1: Boxplots von mSAP und mPAP bei Ruhe und bei Belastung für das gesamte Patientenkollektiv

Während bei Ruhe keine Korrelation zwischen mPAP und mSAP bestand, war bei Belastung durchaus ein Zusammenhang zwischen höheren pulmonalen und systemischen Druckwerten zu erkennen. Der Effekt war zwar schwach bis mäßig, aber im Gegensatz zu den Ruhewerten signifikant. Es scheint also ein Zusammenhang zwischen pulmonaler und systemischer Hämodynamik bei Belastung zu bestehen.

Die schwächeren Effekte bei maximaler Belastung im Vergleich zu schwächeren Belastungsstufen sind möglicherweise auf die sehr starken Unterschiede in der von den einzelnen Patientinnen und Patienten erreichten Belastung zurückzuführen. Der Median in der maximal erreichten Belastung liegt bei 75W, wobei das Leistungsspektrum von 25 bis 200W reicht. Da die tatsächlich erreichte maximale Belastung nicht zwangsweise der cardiorespiratorisch möglichen maximalen Belastung entspricht, ist es außerdem möglich, dass ein vorzeitiges Beenden der Belastungsuntersuchung aufgrund anderer Limitationen einen Effekt auf die Ergebnisse hat. Die geringe direkte Korrelation zwischen mPAP und mSAP deutet darauf, dass hier weitere Einflussfaktoren eine Rolle spielen, die in der primären Analyse nicht berücksichtigt wurden, wie unterschiedliche Reserven im Herzminutenvolumen.

Der Zusammenhang zwischen den Differenzwerten von mPAP und mSAP ist umso stärker, je geringer die Belastung war. Vor allem die Korrelation von Δ PAP und Δ SAP bei 25W-Ruhe war größer als alle anderen in der Hauptanalyse berechneten Korrelationskoeffizienten. Das legt nahe, dass vor allem beim Wechsel von Ruhe in niedrige Belastungsstufen mPAP und mSAP stärker miteinander zusammenhängen, während mit zunehmender Belastung andere Faktoren an Gewicht gewinnen und die Varianz von Δ PAP und Δ SAP wesentlich größer ist (vgl. Abbildung 1-3).

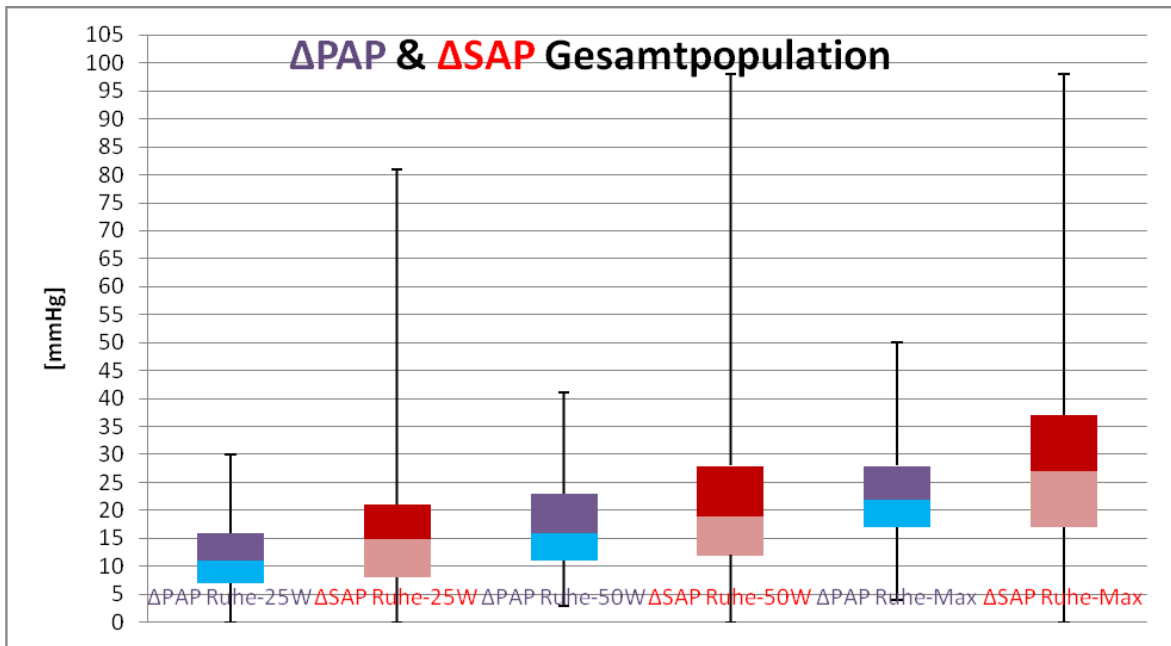


Abbildung 2: Boxplots der Differenzwerte von mPAP und mSAP für das gesamte Patientenkollektiv

5.2 Normale gegen pathologische Hämodynamik

In der ersten Subgruppenanalyse waren bei maximaler Belastung die Korrelationskoeffizienten bei pulmonaler Belastungshypertonie und bei normaler pulmonaler Belastungshämodynamik im untersuchten Patientenkollektiv sehr ähnlich. Bei 25W Belastung war die Korrelation aber in der Gruppe mit normaler Hämodynamik höher, bei 50W jedoch nur bei veränderter Hämodynamik signifikant.

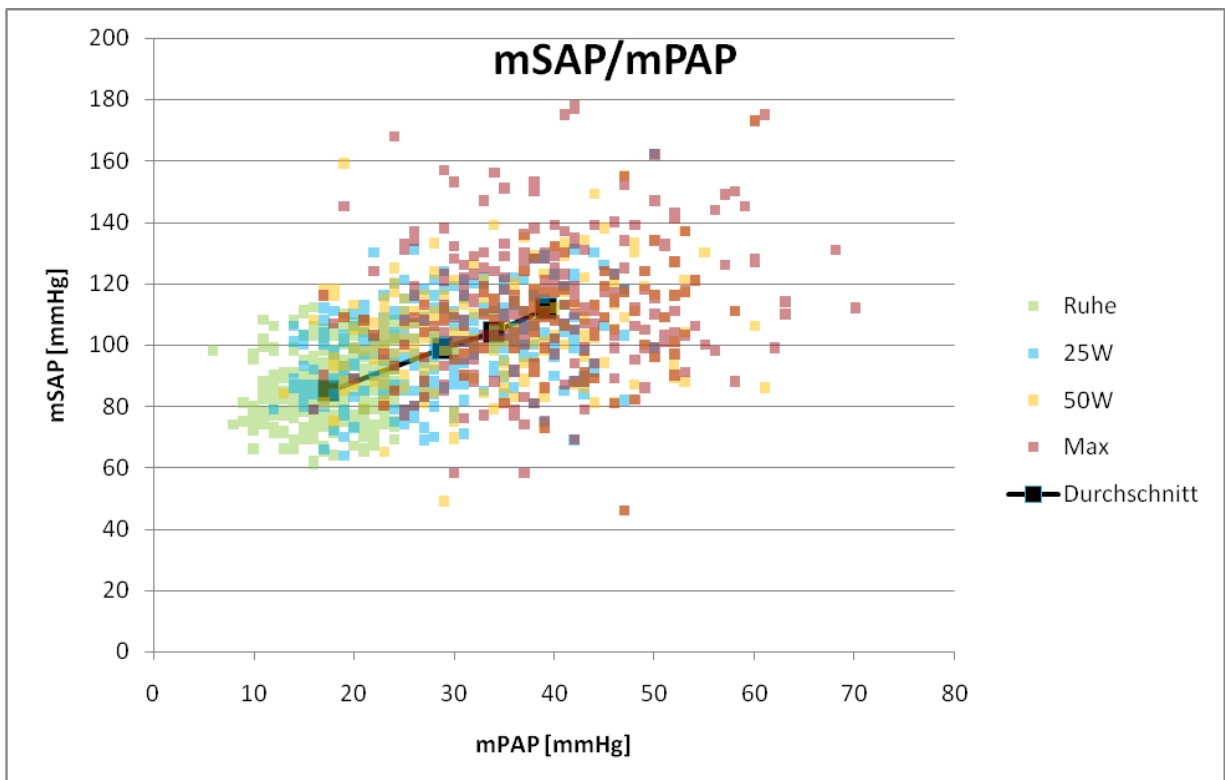


Abbildung 3: mPAP und mSAP im gesamten Patientenkollektiv

Durch das Einbeziehen der pulmonalen Hämodynamik zeigt sich ein Unterschied zwischen den Gruppen, der jedoch stark von der absoluten Belastung abhängig war, und bei maximaler Belastung nicht mehr bestand. Im Gegensatz zur Korrelationsanalyse der Gesamtheit berücksichtigt die Subgruppenanalyse auch die Herzleistung über den TPR bei maximaler Belastung. Das zeigt sich auch wenn man die pulmonalen Druckwerte im Vergleich mit dem Herzminutenvolumen betrachtet.

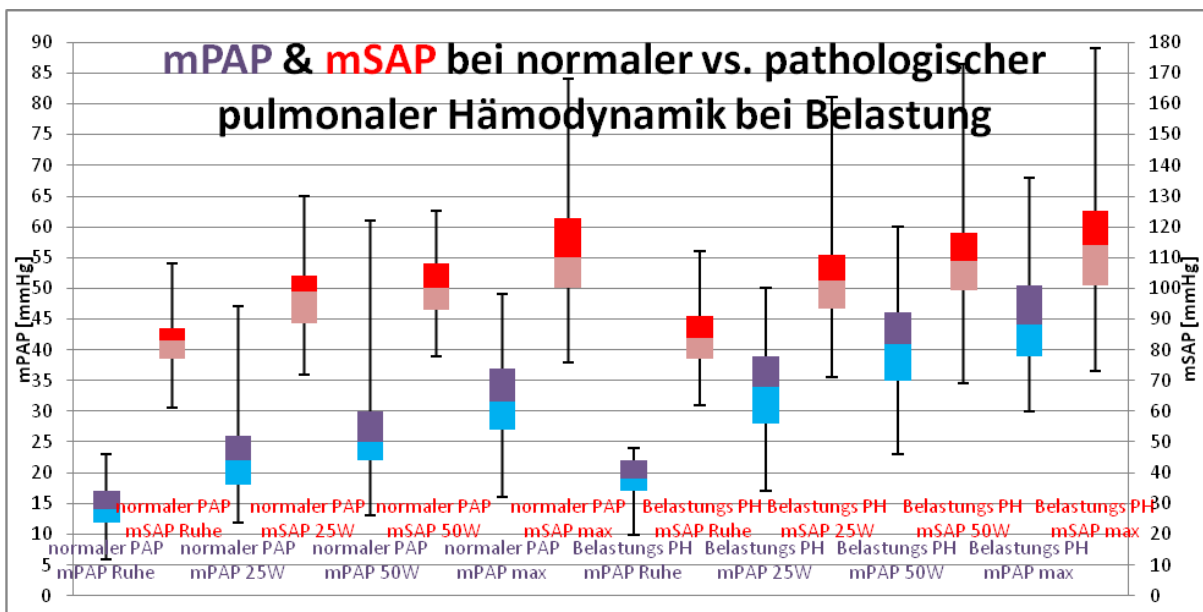


Abbildung 4: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik

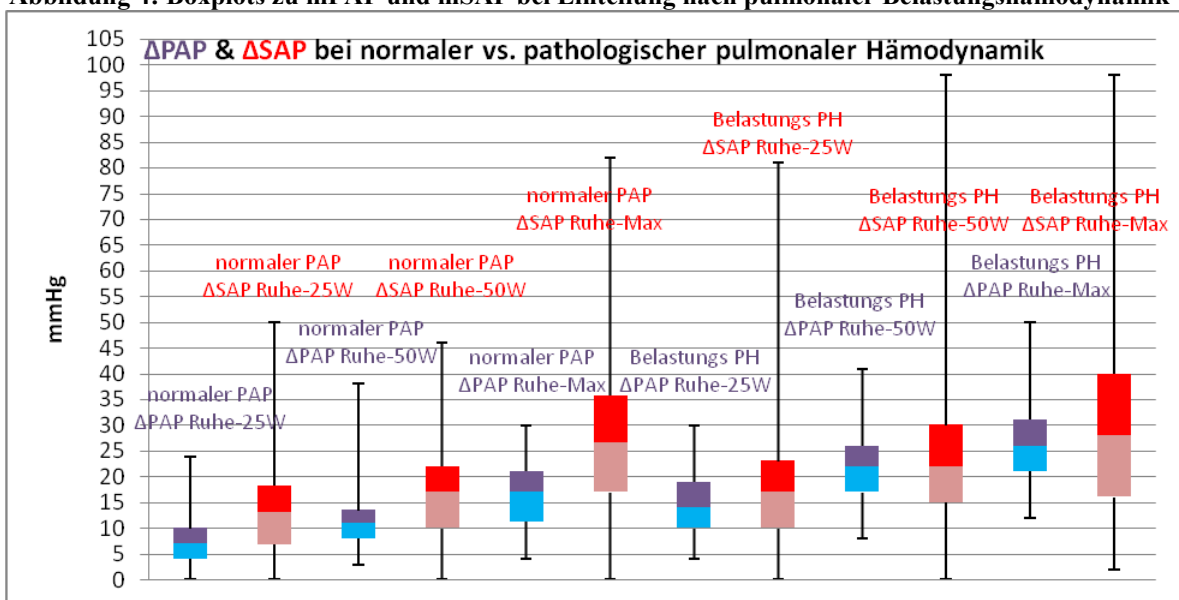


Abbildung 5: Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik

Die Gruppe mit normaler Belastungshämodynamik erreichte im Durchschnitt wesentlich höhere CO-Werte bei gleichzeitig deutlich niedrigeren Werten in mPAP. Dieser Unterschied besteht zwar auch zwischen CO und mSAP, ist hier aber wesentlich weniger deutlich. Dementsprechend war die Gruppe mit normaler Belastungshämodynamik auch

die belastbarere, sie erreichte im Durchschnitt 93W (SD 33) gegenüber 69W (SD 31) in der Gruppe mit Belastungs-PH.

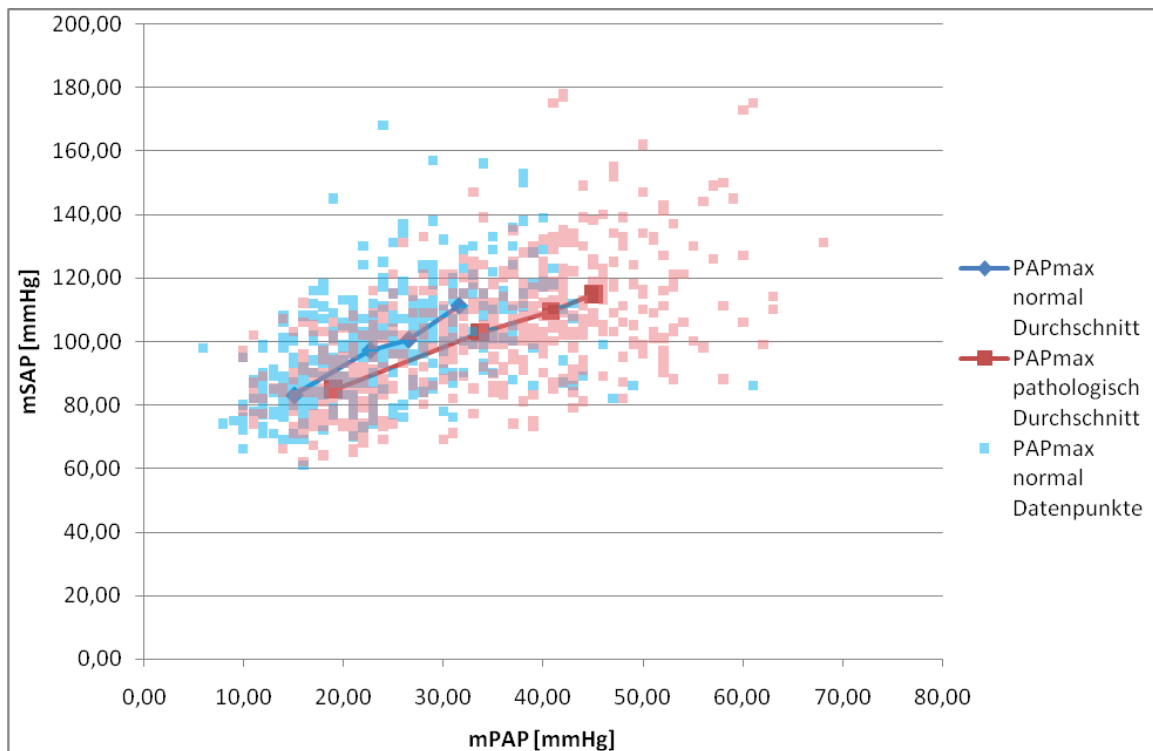


Abbildung 6: mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik

Die Differenzanalyse zeigte jedoch für alle Belastungsstufen eine höhere Korrelation in der Gruppe mit Belastungs-PH. Für die $\Delta 25W$ -Ruhe-Werte war der Korrelationskoeffizient in dieser Gruppe doppelt so hoch wie in der Gruppe mit normaler Hämodynamik. Außerdem waren die Korrelationen in der Differenzanalyse für die Gruppe mit veränderter Hämodynamik höher als in der Analyse der Absolutwerte. Der Anstieg von mPAP und mSAP bei Belastung scheint in dieser Gruppe also besser miteinander zu korrelieren, als deren absolute Werte.

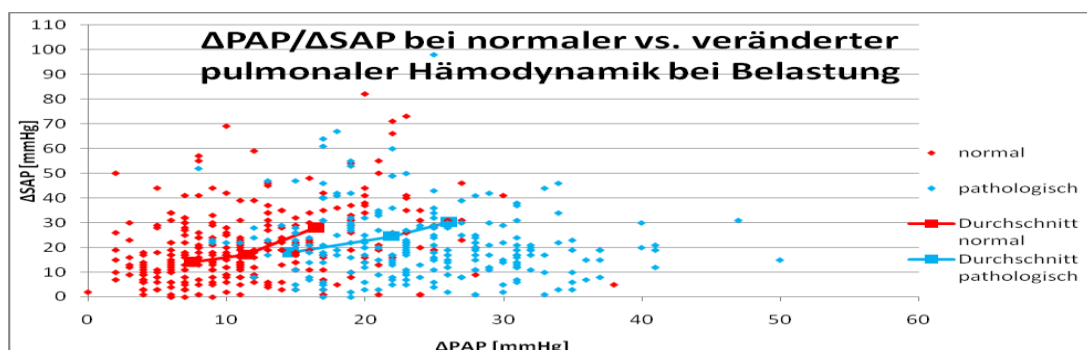


Abbildung 7: Differenzwerte von mPAP und mSAP bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik

Vergleicht man PVR und SVR der beiden Gruppen zeigt sich auch ein deutlicher Unterschied. Während der SVR bei Belastungs-PH sowohl in Ruhe als auch bei Belastung

deutlich höher ist, fallen beide Gruppen mit zunehmender Belastung in ähnlichen Maßen ab (siehe Abbildung 9). Der PVR hingegen liegt bei der Gruppe mit Belastungs-PH fast konstant bei 2,4WU, ist bei 50W Belastung sogar höher (siehe Abbildung 8). Die Gruppe mit normaler pulmonaler Hämodynamik hingegen fällt mit zunehmender Belastung fast linear von 1,4 auf ungefähr 1,1WU ab. Die Gruppe mit Belastungs-PH scheint also die Fähigkeit verloren zu haben, mit dem pulmonalen Gefäßwiderstand abzufallen.

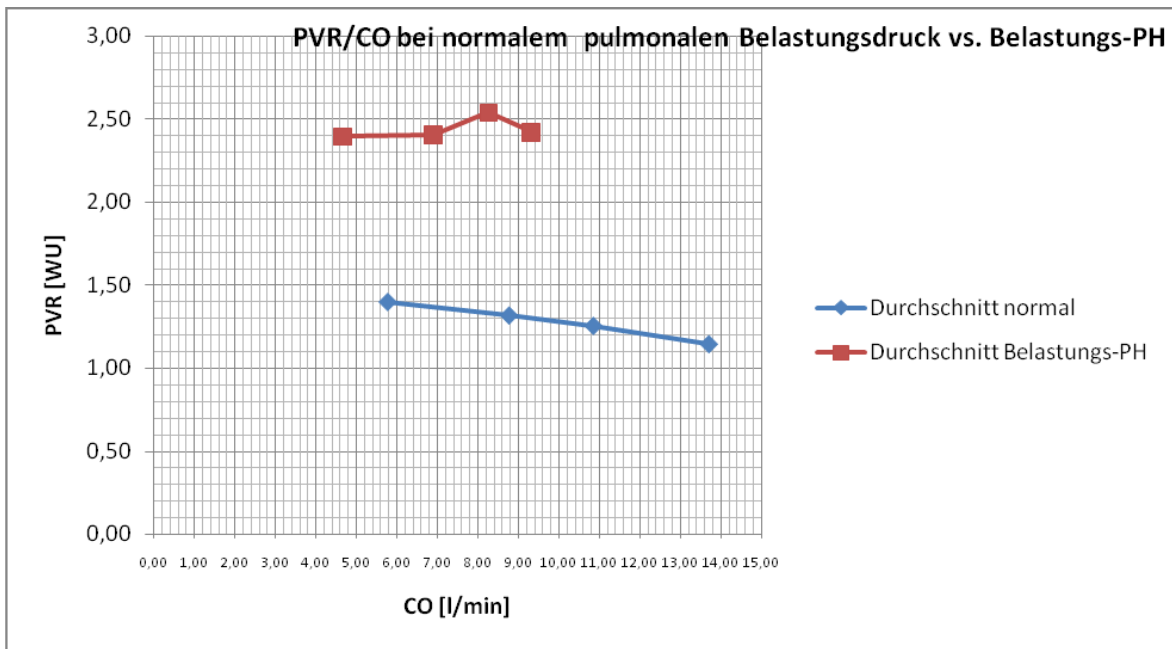


Abbildung 8: PVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik

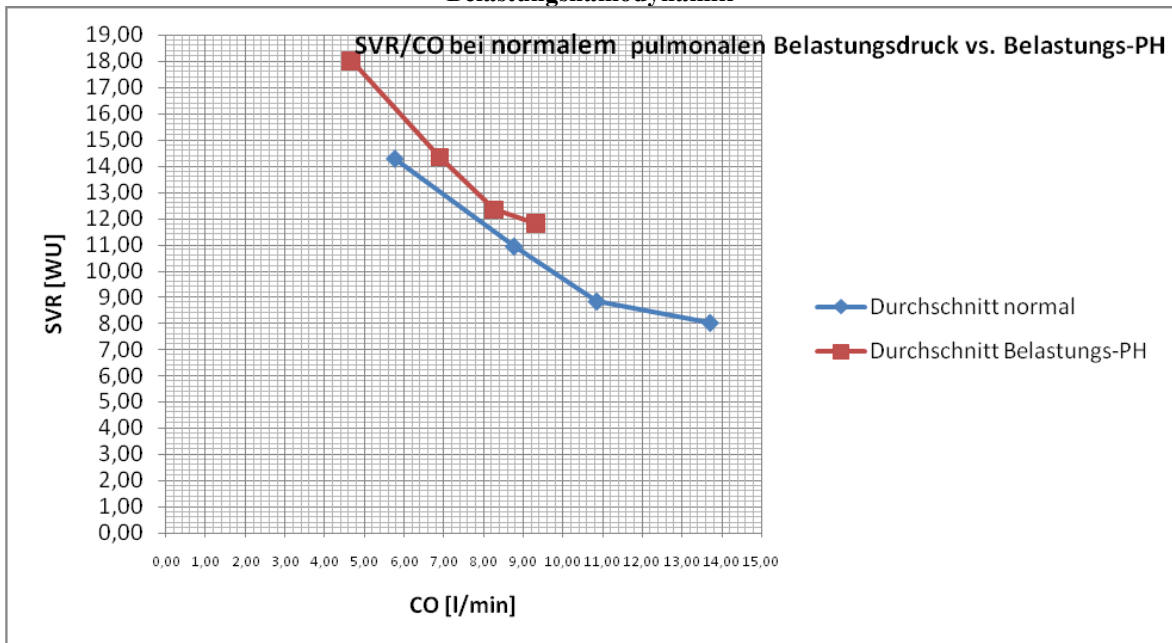


Abbildung 9: SVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach pulmonaler Belastungshämodynamik

5.3 PAWP <20 gegen ≥20mmHg

Auch in dieser Subgruppenanalyse sind die Korrelationen der Absolutwerte in beiden Gruppen, mit Ausnahme der 50W-Werte, sehr ähnlich. In der Gruppe mit niedrigeren PAWP ist die Korrelation bei 50W nicht signifikant. In der Gruppe mit erhöhten PAWP waren alle Belastungsstufen signifikant. Hier zeigte sich bei maximaler Belastung der schwächste Korrelationskoeffizient.

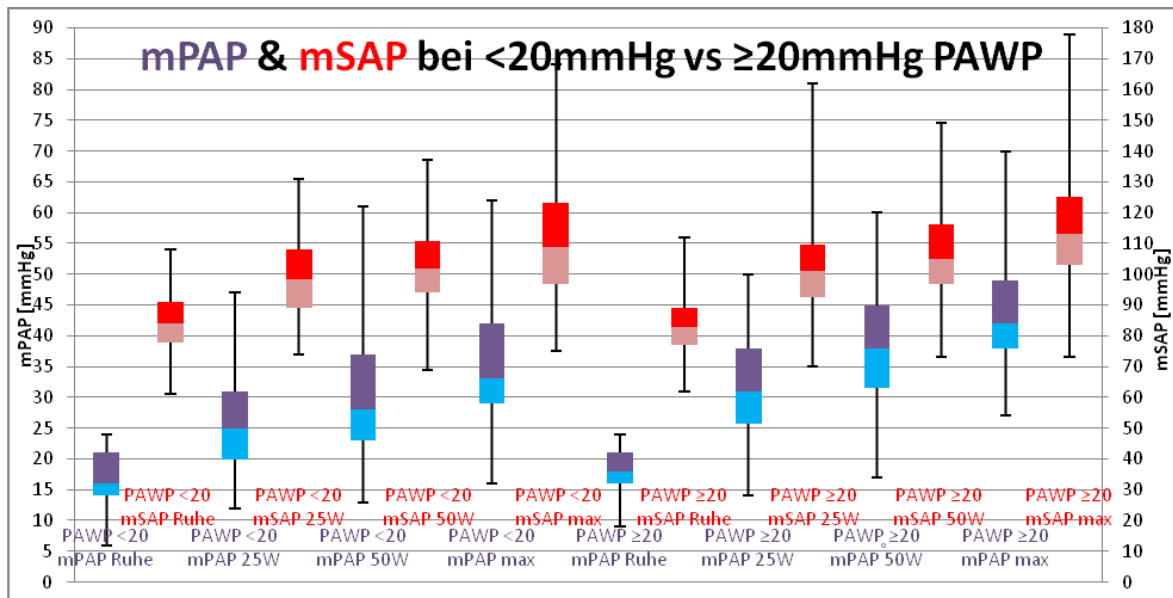


Abbildung 10: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung

Im zweiten Teil dieser Subgruppenanalyse zeigte sich für die erste Gruppe nur für die $\Delta 25W$ -Ruhe-Werte ein signifikantes Ergebnis. Die Ergebnisse der zweiten Gruppe waren signifikant für $\Delta 50W$ -Ruhe und $\Delta 25W$ -Ruhe. Für die submaximalen Differenzwerte war die Korrelation der Gruppe mit höheren PAWP sehr ähnlich und vergleichsweise hoch. Der Zusammenhang zwischen ΔPAP und ΔSAP war bei höheren PAWP stärker als in der Gruppe mit niedrigeren PAWP.

Die größeren Unterschiede der Differenzwerte sprechen dafür, dass der Unterschied in PAWP den relativen Anstieg von mPAP und mSAP besser voneinander trennt als den absoluten Anstieg dieser Werte. Der Anstieg vor allem des Differenzwertes von mPAP ist in der Gruppe ≥ 20 mmHg PAWP größer. Auch der Unterschied des PVR ist zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Interessanterweise ist es aber die Gruppe mit höheren PAWP bei maximaler Belastung, die den niedrigeren pulmonalen Widerstand vorzuweisen hat, und dieser sinkt auch stärker ab als in der Gruppe mit niedrigeren Wedgedruck (siehe Abbildung 12). Im Gegensatz dazu sind die systemischen Parameter mSAP und SVR in beiden Gruppen fast ident.

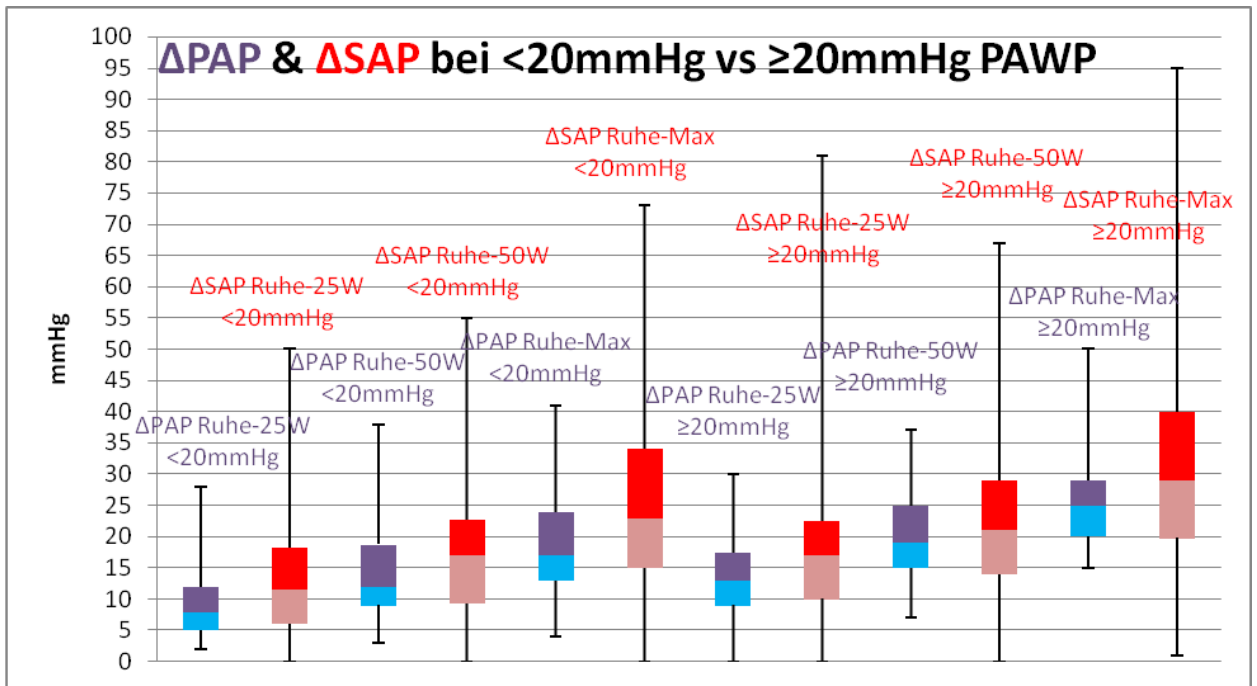


Abbildung 11: Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung

Das könnte dafür sprechen, dass obwohl der PAWP als Indikator für eine linkscardiale Ursache einer pulmonalen Druckveränderung dient, diese nicht zwangsweise bereits systemische Veränderungen zeigen muss, und dass das Niederdrucksystem des Lungenkreislaufs deutlich empfindlicher auf diese Störungen reagiert. Dass ein höherer PAWP auch zu einer Erhöhung des mPAP führt, ergibt sich aus der Einschränkung des Blutflusses in den postkapillären Lungengefäßen und dem daraus folgenden Rückstau in die Pulmonalarterien. Speziell der PAWP bei Belastung ist auch für die Unterscheidung von PH der Gruppe 1 und Gruppe 2 bedeutsam, da damit latente linkscardiale Erkrankungen oder Erkrankungen der Lungengefäße demaskiert werden können(3).

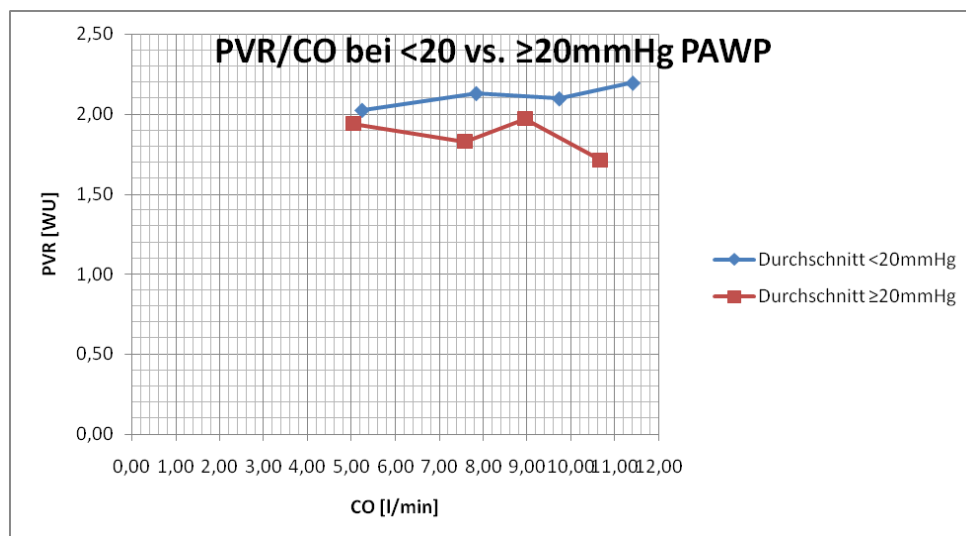


Abbildung 12: PVR und CO über verschiedene Belastungsstufen bei Einteilung nach PAWP bei maximaler Belastung

5.4 RRsysmax <200 gegen ≥200mmHg

Wird die Patientenpopulation nach dem systolischen Blutdruck bei maximaler Belastung eingeteilt, zeigt sich wiederum ein anderes Bild. Hier sind die Korrelationskoeffizienten der Absolutwerte für submaximale Belastung in beiden Gruppen signifikant, während bei maximaler Belastung nur die Ergebnisse der ersten Gruppe Signifikanz erreicht haben. Dort, wo die Ergebnisse signifikant sind, sind die Korrelationen bei 25W nahe aneinander und bei 50W in der Gruppe mit höherem Blutdruck wesentlich höher als in der anderen Gruppe.

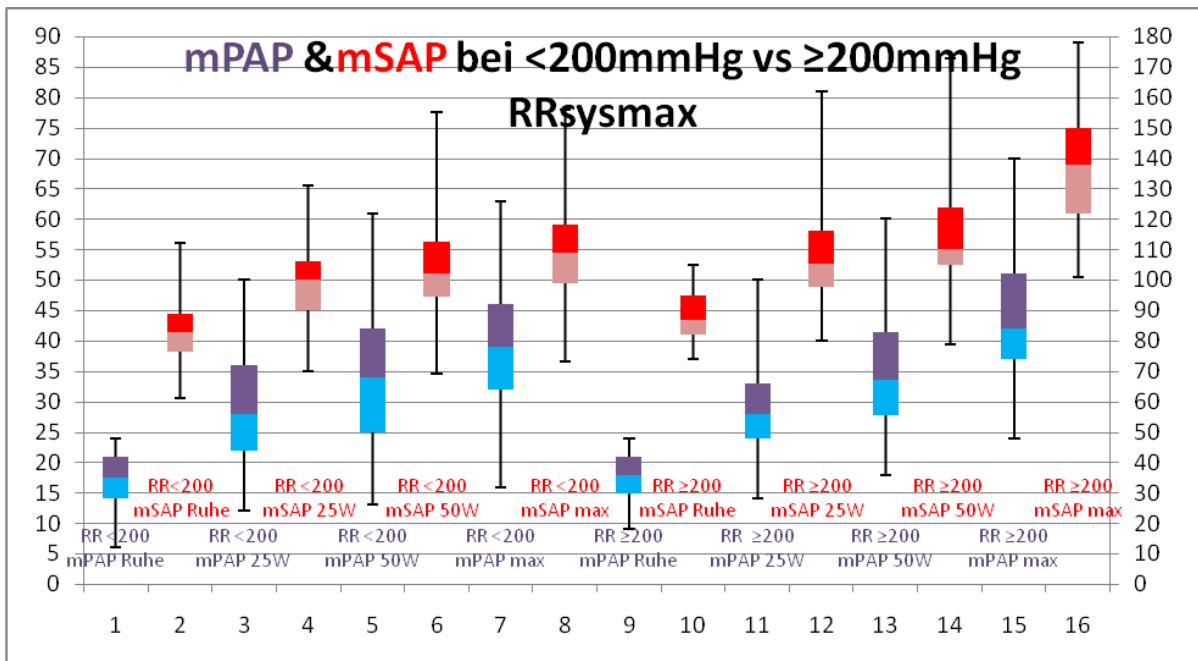


Abbildung 13: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach systolischen systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung

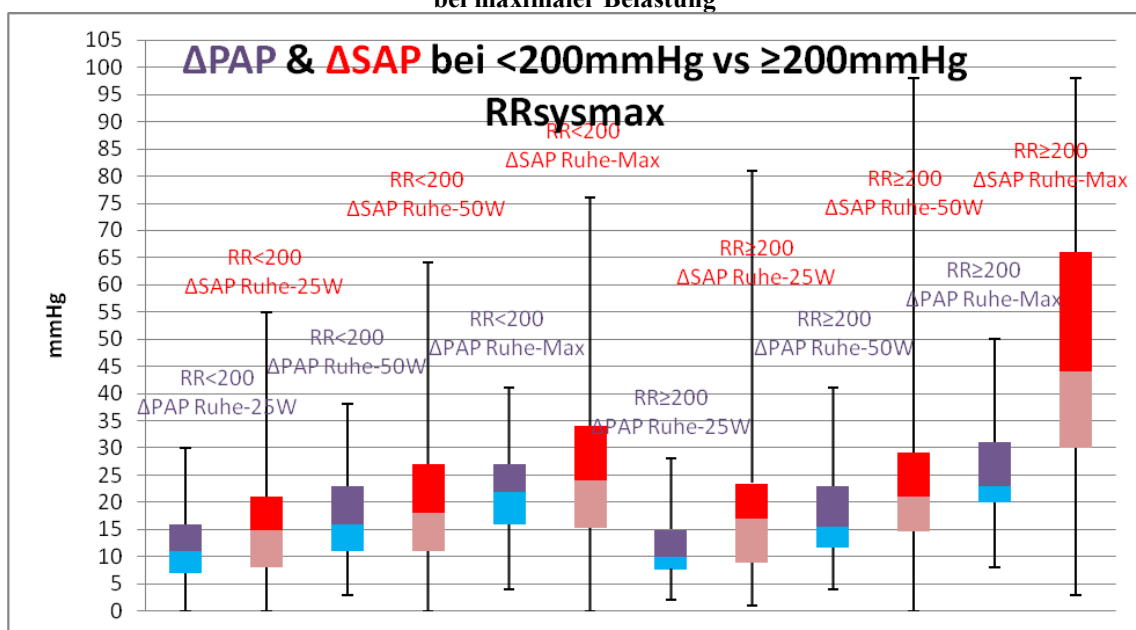


Abbildung 14: Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach systolischen systemischem Blutdruck bei maximaler Belastung

Die Analyse der Differenzwerte zeigte ähnliche Ergebnisse wie die der absoluten Werte. Für die Δ Max-Ruhe- und Δ 50W-Ruhe-Werte ergaben sich minimal schwächere Korrelationen als für die Absolutwerte bei maximaler Belastung. Die Δ 25W-Ruhe-Korrelationen sind hingegen stärker als die korrespondierenden Absolutwerte. Für Δ Max-Ruhe und Δ 25W-Ruhe erreichte nur die Gruppe unter 200mmHg Signifikanz. In Δ 50-Ruhe waren beide Gruppen signifikant, und der Korrelationskoeffizient in der Gruppe mit ≥ 200 mmHg RRsysmax deutlich höher.

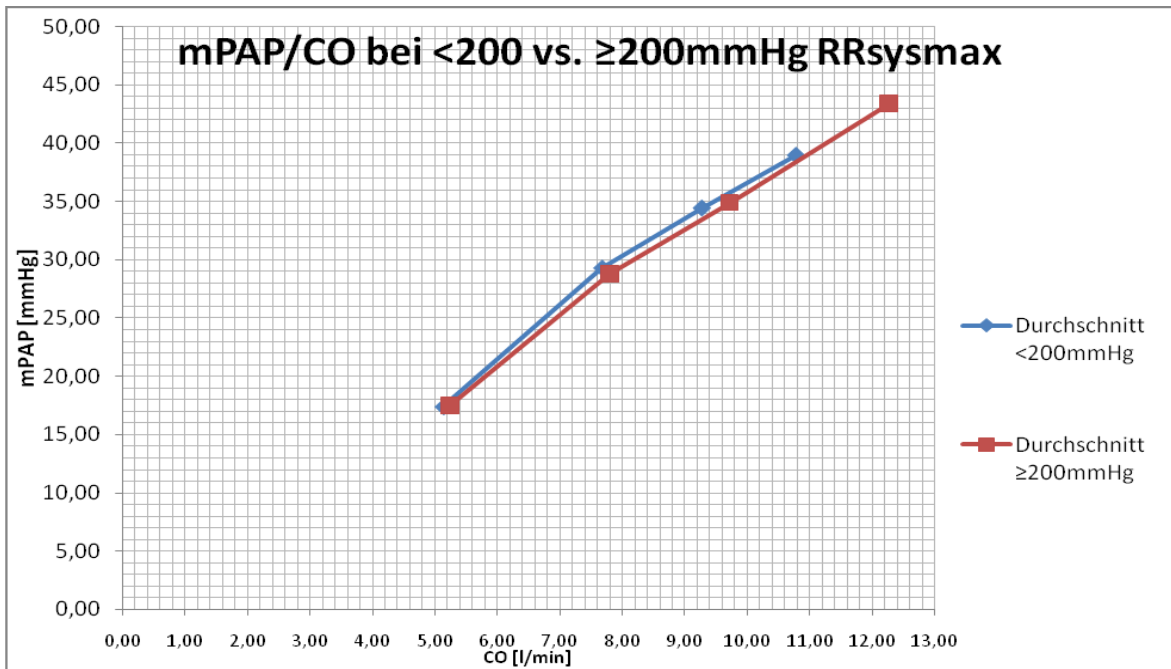


Abbildung 15: mPAP und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung

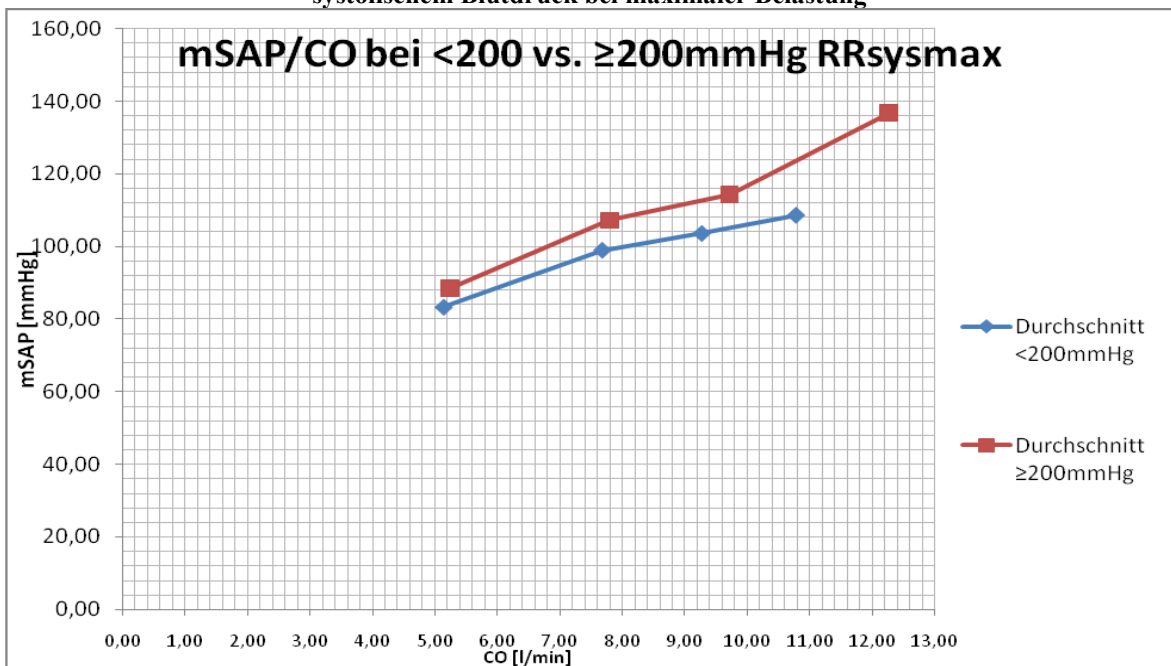


Abbildung 16: mSAP und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung

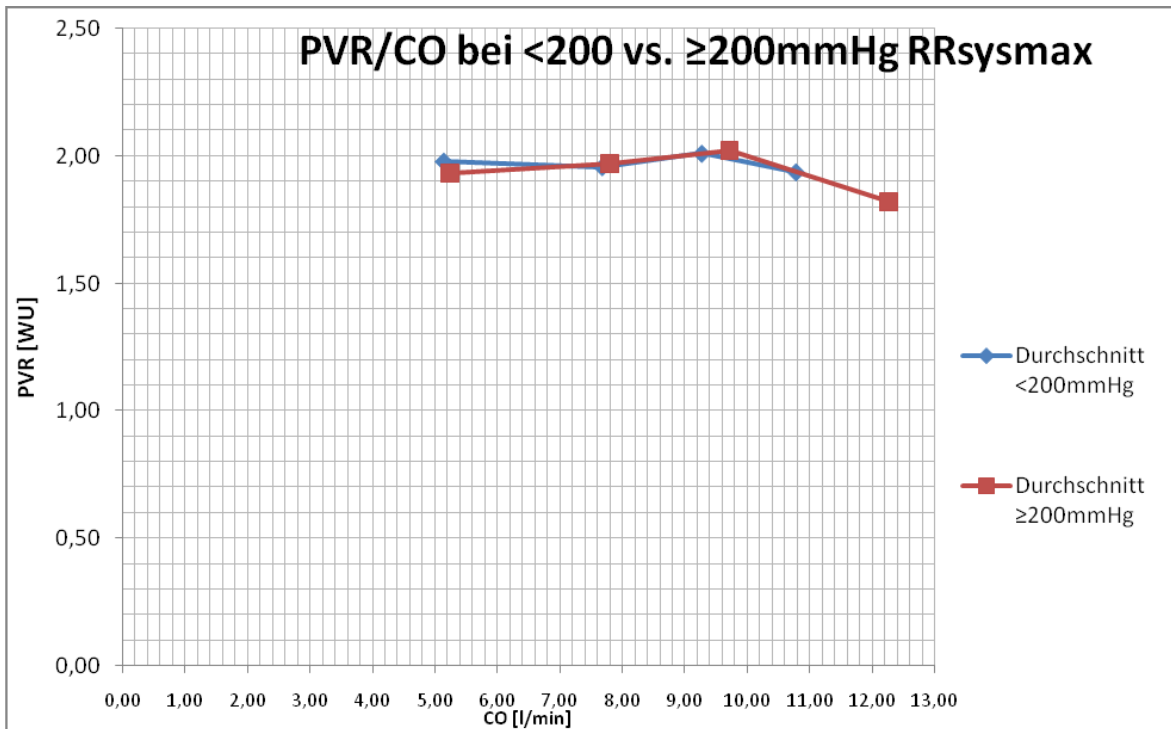


Abbildung 17: PVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung

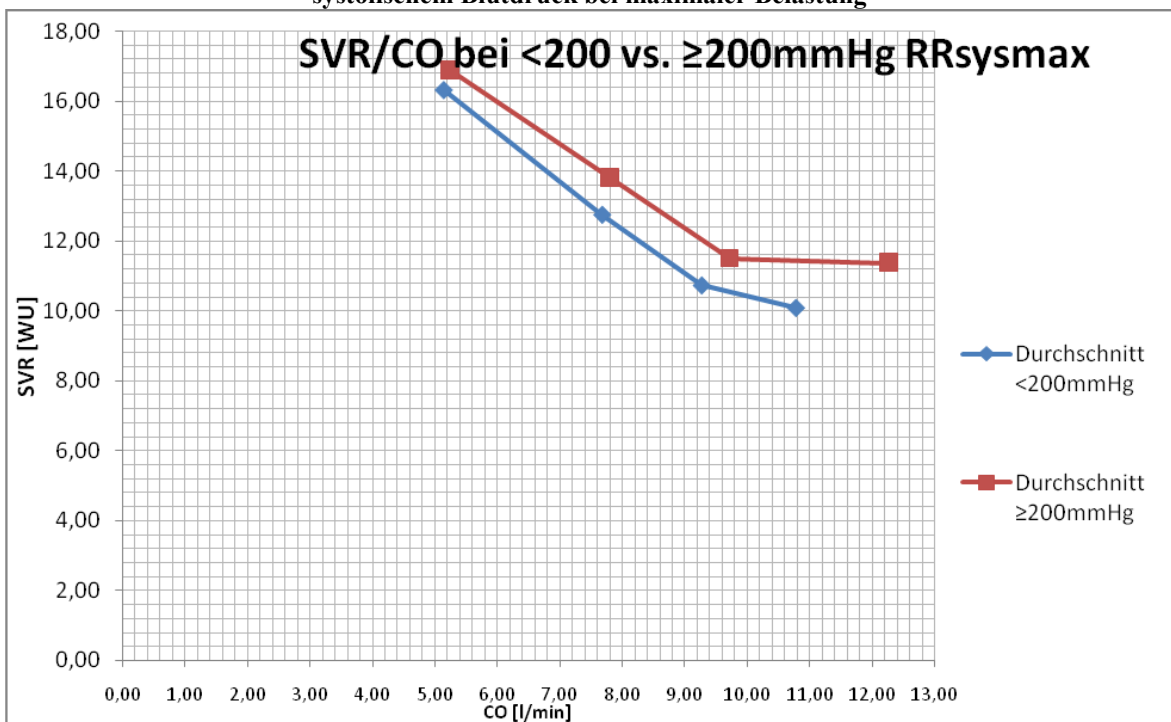


Abbildung 18: SVR und CO bei verschiedenen Belastungsstufen bei Einteilung nach systemischen systolischem Blutdruck bei maximaler Belastung

Bei dieser Gruppe ist zu erwähnen, dass die Gruppe mit höherem Blutdruck auch die Gruppe mit der im Durchschnitt höheren erreichten maximalen Belastung ist. Die im Median maximal erreichte Belastungsstufe in der Gruppe RR>200mmHg lag bei 100W gegenüber 75W in der anderen Gruppe. Auch hatte diese Gruppe eine im Durchschnitt höhere 5-Minuten Gehstrecke, höheren CO und niedrigere Werte für NT-proBNP (siehe

Tabelle 8). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Gruppe mit höheren systemischen Blutdruckwerten auch belastbarer war als die Gruppe mit niedrigeren RR_{sysmax}. Wenn man die Druckwerte gegenüber dem CO darstellt, erkennt man dementsprechend auch dass sie sich in mPAP, mSAP, PVR und SVR kaum unterscheiden (siehe Abbildung 15-18). Die Maximalwerte liegen zwar für die Gruppe ≥ 200 mmHg höher, die Gruppe hat aber auch einen dementsprechend höheren CO, und die Steigung der Kurven ist fast identisch. Die systemischen Parameter sind in Relation zu CO bei ≥ 200 mmHg RR_{sysmax} etwas höher, die pulmonalen Parameter sind in den Gruppen aber fast deckungsgleich. Die systemische Drucksteigerung bei Belastung ist nicht ausschließlich von der Herzfunktion abhängig, sondern stark mit dem systemischen Widerstand verknüpft(25). Die Steuerung des systemischen Blutdrucks findet zentralnervös und über Hormone wie Angiotensin statt. Im Gegensatz dazu besteht in der Lungenstrombahn keine zentrale Steuerung. Die Lungengefäße sind bereits in Ruhe relativ dilatiert, und der Druck im kleinen Kreislauf ist generell deutlich niedriger als der systemische Druck. Auch die physiologische Reaktion auf Hypoxämie ist im großen und kleinen Kreislauf gegensinnig. Im systemischen Kreislauf findet eine Vasodilatation statt, um die Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, während eine Konstriktion in den pulmonalen Gefäßen zur Optimierung des Ventilation/Perfusions-Verhältnis beiträgt(13,30).

Bei Belastung kommt es normalerweise zu einem Abfall von sowohl PVR als auch SVR. Der systemische Widerstand ist höher als der pulmonale, fällt aber im Verhältnis deutlich stärker ab. Im Falle einer endothelialen Dysfunktion geht die Dilatibilität verloren, wodurch der Widerstand nicht mehr abfallen kann. Auch Thrombosen oder Embolien können zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes führen. Eine endotheliale Dysfunktion kann durch zahlreiche Faktoren verursacht werden, wie Nikotinkonsum oder Diabetes. Speziell in der Lungenstrombahn können auch Erkrankungen wie systemische Sklerose, COPD oder fibrosierende Lungenerkrankungen ein Gefäßremodeling auslösen. Auch eine Dysfunktion des linken Ventrikels führt über die pulmonale Druckerhöhung langfristig zu einem vaskulären Remodeling. Teil dieses Umbauprozesses sind reduzierte NO-Ausschüttung, erhöhte Endothelinexpression und Desensibilisierung gegen Vasodilatation durch Natriuretisches Peptid. Auch bei der PAH kommt es zu einem Remodeling, dessen Ursache je nach Ätiologie unterschiedlich sein kann (13,16,30).

Der Unterschied in Signifikanz zwischen den Gruppen könnte auf die unterschiedliche Gruppengröße zurückzuführen sein, so dass die deutlich größere Gruppe mit < 200 mmHg RR_{sysmax} trotz teilweise schwächerer Effekte eher Signifikanz erreicht hat. Die

submaximalen Differenzwerte für mSAP waren im Mittel sehr ähnlich, wobei die Gruppe mit dem höheren RR_{systemax} die größere Spannweite der Werte hatte. Interessant ist auch, dass die Korrelation für diese Gruppe für die 50W-Werte, sowohl die absoluten als auch die Differenzwerte, besonders hoch waren, während die Gruppe mit niedrigeren RR_{systemax} ihre maximalen Korrelationen bei 25W hatte. Womöglich ist der Anstieg von mPAP und mSAP in dieser Gruppe bei geringeren Belastungen uniformer, während die andere Gruppe bei minimaler Belastung noch eine größere Variabilität zeigt und erst bei höheren Belastungen mPAP und mSAP gemeinsam ansteigen.

5.5 Cardiale Begleiterkrankungen

In dieser Subgruppenanalyse sind die Korrelationen bei submaximaler Belastung nur in den Gruppen mit einer oder keiner Begleiterkrankung signifikant, bei maximaler Belastung sind jedoch alle drei Gruppen signifikant und der Korrelationskoeffizient in der Gruppe mit mindestens zwei Begleiterkrankungen am größten. In den Gruppen mit weniger Begleiterkrankungen sinkt der Korrelationskoeffizient also mit zunehmender Belastung, während es sich in der Gruppe mit mindestens zwei umgekehrt verhält.

Die Werte für die Δ Max-Ruhe-Analysen sind in allen Gruppen signifikant. Die Korrelation zu Δ 25W-Ruhe erreichte in der Gruppe mit einer und der Gruppe ohne Begleiterkrankungen Signifikanz. Die Korrelationskoeffizienten sind für die Gruppe mit ≥ 2 Begleiterkrankungen bei Δ Max-Ruhe am höchsten, sinken allerdings je geringer die Belastung ist, von der aus die Differenz berechnet wird. Daher sind die Korrelationen in Δ 50W-Ruhe und Δ 25W-Ruhe in den anderen Gruppen höher.

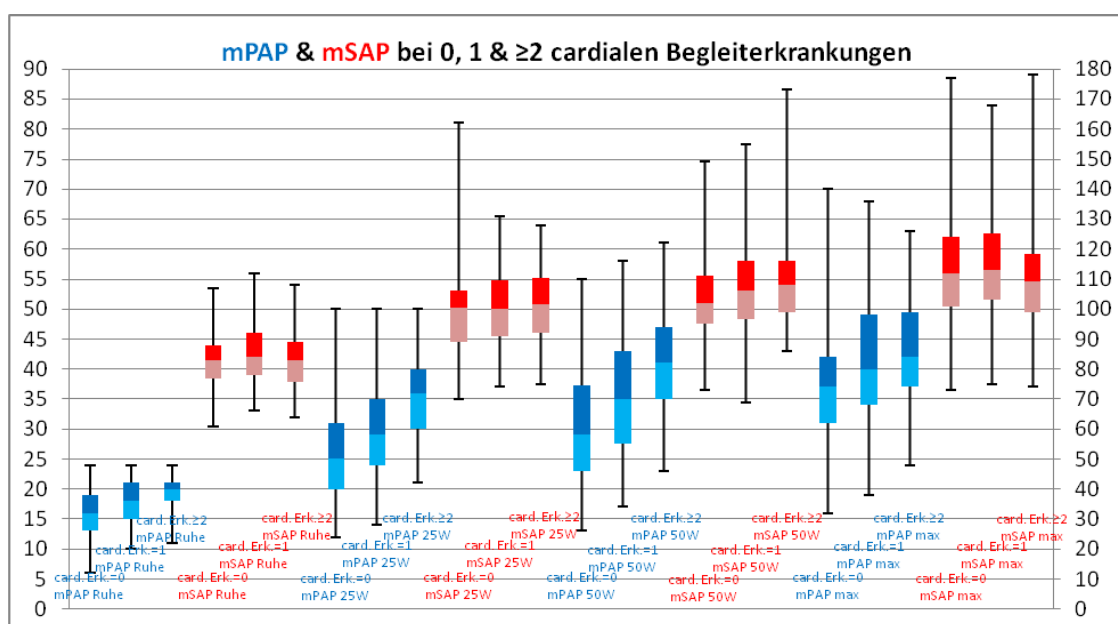


Abbildung 19: Boxplots zu mPAP und mSAP bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen

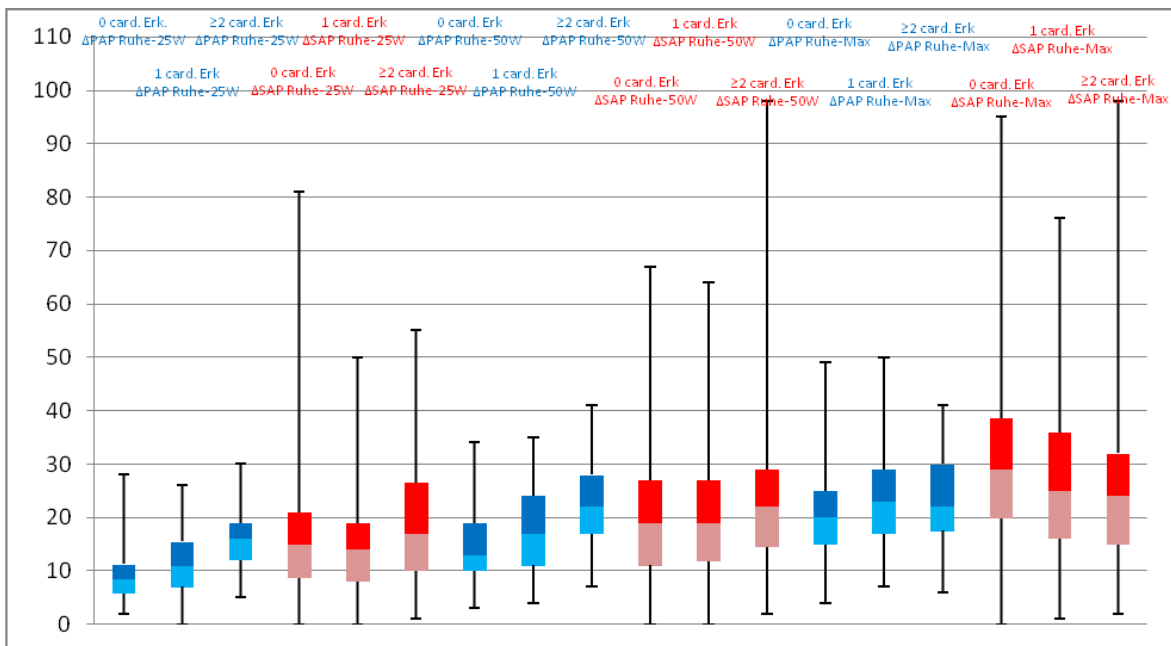


Abbildung 20: Boxplots zu den Differenzwerten von mPAP und mSAP bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen

Vor allem bei maximaler Belastung ist der Unterschied zwischen den Gruppen besonders deutlich, sowohl in den absoluten Werten als auch in der Differenzanalyse. Keine andere der Subgruppenanalysen hat so deutliche Unterschiede bei maximaler Belastung gezeigt. Das gegensinnige Verhalten der Korrelationen bei zunehmender Belastung legt nahe, dass vor allem bei maximaler Belastung die cardialen Erkrankungen auch Einfluss auf den mPAP haben. Stellt man den mPAP über den CO dar, zeigt sich der Unterschied zwischen den Gruppen ganz deutlich (siehe Abbildung 21). Die Gruppe ohne cardiale Begleiterkrankungen erreicht ein höheres Herzminutenvolumen bei gleichzeitig deutlich geringeren mPAP als die Gruppe mit mehr als einer Begleiterkrankung. Die Gruppe mit genau einer Begleiterkrankung befindet sich erwartungsgemäß in der Mitte. Der mSAP hingegen ist in der Gruppe ohne Begleiterkrankungen minimal höher als in der Gruppe mit ≥ 2 . Auch der PVR trennt die Gruppen deutlich (siehe Abbildung 22). Interessanterweise fällt der Widerstand in der Gruppe mit den meisten Begleiterkrankungen insgesamt stärker ab als in den anderen Gruppen, bleibt aber trotzdem über den anderen Gruppen und steigt bei 50W plötzlich über den Ruhewert an. Auch der systemische Widerstand ist in der Gruppe ohne cardiale Erkrankungen insgesamt niedriger, bei gleichem CO ist der Widerstand jedoch in allen Gruppen ähnlich.

Zwischen den Gruppen besteht außerdem ein deutlicher Unterschied in der maximal erreichten Belastung. Vermutlich ist in dieser Subgruppenanalyse die Gruppe mit mindestens 2 Erkrankungen bei submaximaler Belastung durchschnittlich am nächsten an ihrer maximalen Belastbarkeit, so dass sich hier das Verhältnis zwischen den

Korrelationskoeffizienten umdreht. In Folge sind die Korrelationskoeffizienten je nach Belastungsstufe sehr unterschiedlich, sowohl innerhalb der drei Gruppen, als auch zwischen den Gruppen.

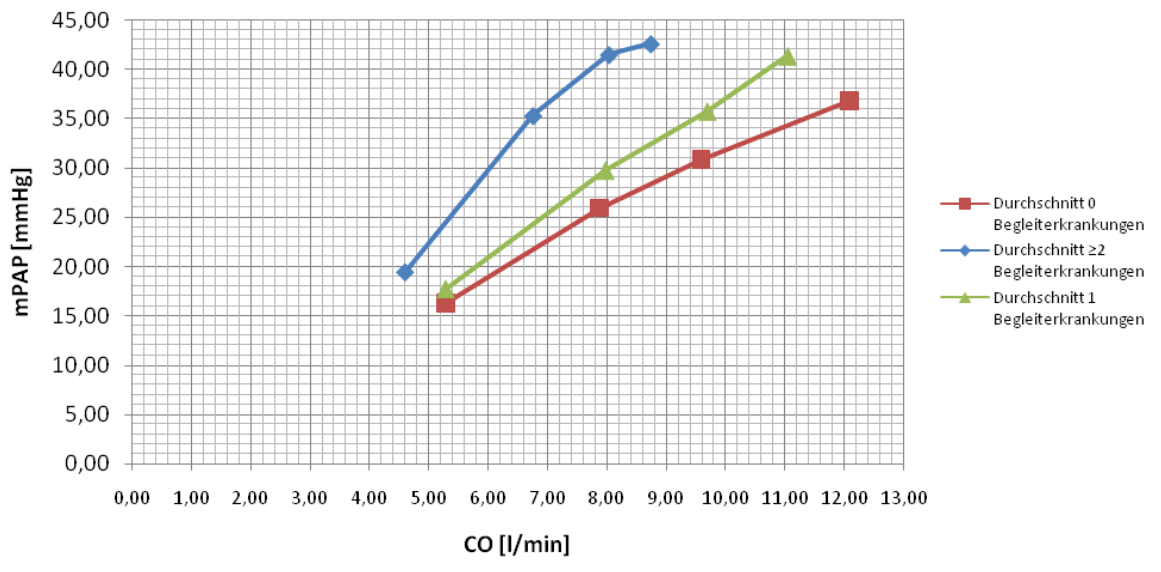


Abbildung 21: mPAP und CO über mehrere Belastungsstufen bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen

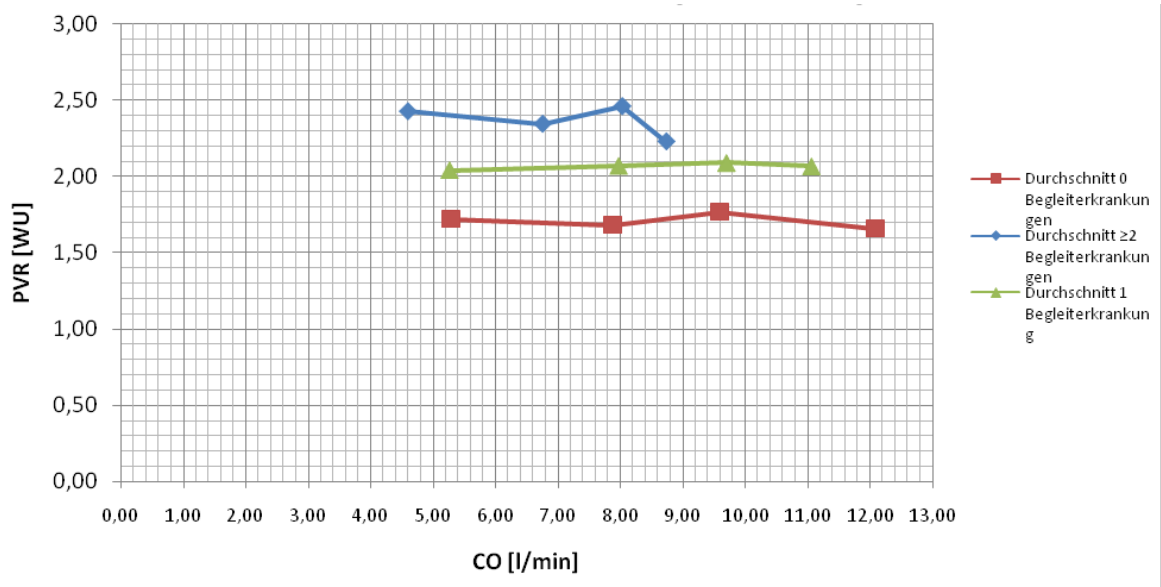


Abbildung 22: PVR und CO über mehrere Belastungsstufen bei Einteilung nach der Anzahl cardialer Begleiterkrankungen

Cardiale Begleiterkrankungen haben also, wie zu erwarten war, einen deutlichen Einfluss auf mPAP und mSAP. Die eingeschlossenen Erkrankungen haben teilweise gegensätzliche Einflüsse auf die systemische Hämodynamik. Sehr wohl sind diese Erkrankungen aber alle mit einem Anstieg des Drucks in der Lungenstrombahn durch einen Rückstau von Blut in die Pulmonalvenen verbunden. Außerdem ist bei keiner anderen zur Gruppeneinteilung herangezogenen Variable der Unterschied in den Korrelationen bei maximaler Belastung

so deutlich wie bei der Einteilung nach cardialen Begleiterkrankungen. Das liegt wahrscheinlich auch daran, dass dies die einzige Subgruppenanalysen mit drei Gruppen war, und die Unterschiede dadurch einfach deutlicher sichtbar sind.

5.6 Conclusio

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es eine Korrelation zwischen mPAP und mSAP bei Belastung gibt, die in Ruhe fehlt. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subgruppenanalysen war diese Korrelation allerdings nur mäßig. Cardiovasculäre Faktoren haben einen deutlichen Einfluss auf die Korrelation. Vor allem bei maximaler Belastung zeigen mPAP und mSAP eine stärkere Korrelation bei vorhandenen cardiovascularen Erkrankungen.

6 Literaturverzeichnis

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, u. a. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 24. Dezember 2013;62(25, Supplement):D42–50.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, u. a. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 1. Oktober 2015;46(4):903–75.
3. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, u. a. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J.* 1. November 2017;50(5):1700578.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, u. a. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* Januar 2019;53(1):1801913.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* Oktober 2009;34(4):888–94.
6. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, u. a. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* Oktober 2016;141(S 01):S62–9.
7. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, u. a. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *Kuwana M, Herausgeber. PLOS ONE.* 28. Dezember 2016;11(12):e0168706.

8. Milne ENC. Forgotten Gold in Diagnosing Pulmonary Hypertension: The Plain Chest Radiograph. *RadioGraphics*. Juli 2012;32(4):1085–7.
9. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 1. Dezember 2013;22(130):526–34.
10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, u. a. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Juli 2010;23(7):685–713.
11. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 19. März 2003;41(6):1028–35.
12. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, u. a. Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2016;141(S 01):S10–8.
13. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, Fleischmann BK, Grünig E, Grünig G, u. a. Pathobiologie, Pathologie und Genetik der pulmonalen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2016;141(S 01):S4–9.
14. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, u. a. Allgemeine und supportive Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2016;141(S 01):S26–32.
15. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, u. a. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2016;141(S 01):S33–41.
16. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, u. a. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2016;141(S 1):S48–56.
17. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, u. a. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. Januar 2019;53(1):1801897.
18. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, u. a. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol*. Dezember 2013;62(25):D100–8.
19. Olschewski H, Behr J, Bremer H, Claussen M, Douschan P, Halank M, u. a. Pulmonale Hypertonie bei Lungenkrankheiten: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2016;141(S 01):S57–61.
20. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. August 2014;190(3):252–7.

21. Bonderman D, Turecek P, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, u. a. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2003;90(09):372–6.
22. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, u. a. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* [Internet]. August 2018 [zitiert 18. Oktober 2018]; Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527318343547>
23. Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, u. a. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1. September 2015;46(3):728–37.
24. Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, u. a. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J.* 1. Juli 2016;48(1):254–7.
25. Mancia G, Grassi G, Redon J. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension, Second Edition.* CRC Press; 2014. 632 S.
26. Mariampillai JE, Engeseth K, Kjeldsen SE, Grundvold I, Liestøl K, Erikssen G, u. a. Exercise systolic blood pressure at moderate workload predicts cardiovascular disease and mortality through 35 years of follow-up in healthy, middle-aged men. *Blood Press.* 4. Juli 2017;26(4):229–36.
27. Schultz MG, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-Induced Hypertension, Cardiovascular Events, and Mortality in Patients Undergoing Exercise Stress Testing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 1. März 2013;26(3):357–66.
28. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, u. a. Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension: Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Circulation.* 16. Juli 2002;106(3):319–24.
29. Kovacs G, Avian A, Wutte N, Hafner F, Moazedi-Fürst F, Kielhauser S, u. a. Changes in pulmonary exercise haemodynamics in scleroderma: a 4-year prospective study. *Eur Respir J.* Juli 2017;50(1):1601708.
30. Olschewski A, Papp R, Nagaraj C, Olschewski H. Ion channels and transporters as therapeutic targets in the pulmonary circulation. *Pharmacol Ther.* Dezember 2014;144(3):349–68.