Aus dem Bereich Pneumologie und Infektiologie

(Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Ralf Ewert)

der Klinik für Innere Medizin B

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Felix)

der medizinischen Fakultät der Universität Greifswald

# Thema: Prognoseparameter bei Patienten mit einer Kollagenose/rheumatoiden Arthritis - Unterschiede zwischen Gruppen mit und ohne pulmonalarterielle Hypertonie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der medizinischen Fakultät
der Universität Greifswald
2020

Vorgelegt von Sabine Sophie Gorbaczewski (geb. Bökelmann)
geb. am: 01.11.1990 in Tübingen

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1.Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Ewert
2.Gutachter: PD Dr. med. Hans-Jürgen Seyfarth
Betreuer: Prof. Dr. med. Ralf Ewert
Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (P01.37)
Tag der Disputation: 21.09.2020

# Inhaltsverzeichnis

**Abkürzungsverzeichnis** ..... VI

**1 Einleitung** ..... 11

**1.1 Pulmonale Hypertonie** ..... 11

1.1.1 Begriffsdefinition ..... 11

1.1.2 Klassifikation ..... 12

1.1.3 Symptome ..... 14

1.1.4 Pathophysiologie ..... 16

1.1.5 Therapieoptionen ..... 18

**1.2 Kollagenosen** ..... 20

1.2.1 Systemischer Lupus erythematodes ..... 21

1.2.2 Systemische Sklerose ..... 22

1.2.3 CREST-Syndrom ..... 24

1.2.4 Inflammatorische Myopathien ..... 24

1.2.5 Jo-1-Syndrom ..... 26

1.2.6 Sjögren-Syndrom ..... 27

1.2.7 Mischkollagenose ..... 27

1.2.8 Rheumatoide Arthritis ..... 28

**2 Fragestellung** ..... 30

**3 Methodik** ..... 31

**3.1 Patientencharakteristik** ..... 31

**3.2 Datenerhebung** ..... 32

**3.3 Untersuchungsmethoden** ..... 34

3.3.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung ..... 34

3.3.2 Spiroergometrie ..... 35

3.3.3 Lungenfunktionsdiagnostik ..... 36

3.3.4 Transthorakale Echokardiographie ..... 36

3.3.5 Laborparameter aus dem Blut ..... 38

3.3.6 6-Minuten-Gehtest ..... 38

**3.4 Statistische Analyse** ..... 39

**3.5 Methodenkritik** ..... 41

**4 Ergebnisse** ..... 42

**4.1 Deskriptive Statistik** ... 42
4.1.1 Patientencharakteristika ... 42
4.1.2 6-Minuten-Gehtest ... 44
4.1.3 Lungenfunktion ... 44
4.1.4 Spiroergometrie ... 45
4.1.5 Echokardiographie ... 46
4.1.6 Hämodynamik ... 47
4.1.7 Labor ... 48
**4.2 Univariate Analyse** ... 49
4.2.1 Patientencharakteristik ... 49
4.2.2 Hämodynamik ... 50
4.2.3 Lungenfunktion ... 51
4.2.4 Spiroergometrie ... 51
4.2.5 Echokardiographie ... 53
4.2.6 Labor ... 53
**4.3 Multivariable Analyse** ... 54
**4.4 ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristics)** ... 54
**4.5 Überlebenskurve nach Kaplan-Meyer** ... 55
**5 Diskussion** ... 57
**5.1 Datenauswertung** ... 59
**5.2 Prognoseparameter** ... 65
**6 Zusammenfassung** ... 71
**7 Anhang** ... 73
**Abbildungsverzeichnis** ... 90
**Anhangsverzeichnis** ... 91
**Tabellenverzeichnis** ... 92
**Eidesstaatliche Erklärung** ... 93
**Danksagung** ... 94
**Literatur** ... 95

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| $AaDO_2$ | alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz |
| ACR | American College of Rheumatology |
| AF | Atemfrequenz |
| ALAT | Alanin-Aminotransferase |
| ANA | antinukleärer Antikörper |
| Anti-Sm-AK | Smith-Antigen-Antikörper |
| APAH | assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie |
| $artpCO_2$ | arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck |
| $artpO_2$ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| $artSO_2$ | arterielle Sauerstoffsättigung |
| ASAT | Aspartat-Aminotransferase |
| AUC | area under the curve = Fläche unter der Kurve |
| $avDO_2$ | arteriovenöse $O_2$-Differenz |
| BMI | body mass index = Körpermasseindex |
| BNP | brain natriuretic peptide = B-natriuretisches Peptid |
| BOOP | Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie |
| BSA | body surface area = Körperoberfläche |
| CCB | calcium channel blocker = Calciumkanalblocker |
| CI | cardiac index = Herzindex |
| CK | Creatin-Kinase |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CpcPH | combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension = kombinierte prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie |
| CPET | cardiopulmonary exercise testing = spiroergometrische Untersuchung |
| CREST-Syndrom | calcinosis cutis-raynaud phenomenon-esophageal dysmotility-sclerodactyly-teleangiectasia-syndrom = Calzinosis-Raynaud Phänomen-ösophageale Dysfunktion-Sklerodaktylie-Telangiektasie-Syndrom |

| | |
|---|---|
| CTD | connective tissue disease = Kollagenosen |
| CTEPH | chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie |
| DM | Dermatomyositis |
| DPG | diastolic pulmonary gradient = diastolischer Druckgradient |
| dsDNA | doppelsträngige DNA |
| E/A | Verhältnis der Flussprofile aus passiver und aktiver Ventrikelfüllung |
| E/E‘ | Quotient aus passiver Ventrikelfüllung und Mitralanulusgeschwindigkeit |
| E‘ | Mitralanulusgeschwindigkeit |
| EMG | Elektromyografie |
| ENMC | European Neuromuscular Center |
| $EqCO_2$ | Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid |
| ERA | Endothelin-Rezeptor-Antagonisten |
| ET-1 | vasokonstriktives Endothelin |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| $FEV_1$ | Einsekundenkapazität |
| $FEV_1$/FVC | relative Einsekundenkapazität/Tiffeneau-Index |
| FVC | forced vital capacity = forcierte Vitalkapazität |
| HB | Hämoglobin |
| HF | Herzfrequenz |
| HGW | Hansestadt Greifswald |
| HIV | humanes Immundefizienz-Virus |
| HK | Hämatokrit |
| HPAH | hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie |
| HR | hazard ratio = Gefährdungsquote |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IBM | inclusion body myositis = Einschlusskörpermyositis |
| IL-1 | Interleukin 1 |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| IM | inflammatorische Myopathien |
| IPAH | idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie |
| KCO | Kohlenstoffmonoxid-Transferkoeffizient |

| | |
|---|---|
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| kPa | Kilopascal |
| l | Liter |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| lgA | Immunglobulin A |
| lgG | Immunglobulin G |
| lgM | Immunglobulin M |
| LVEDD | linksventrikulärer enddiastolischer Diameter |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVESD | linksventrikulärer endsystolischer Diameter |
| MCP-1 | monocyte chemoattractant protein-1 |
| MCTD | mixed connective tissue disease = Mischkollagenose |
| MCV | mean corpuscular volume = mittleres korpuskuläres Volumen |
| MEF 25 | maximal exspiratorischer Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität |
| MEF 50 | maximal exspiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität |
| MEF 75 | maximal exspiratorischer Fluss bei 75% der forcierten Vitalkapazität |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| min | Minuten |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mmol/l | Millimol pro Liter |
| mPAP | mean pulmonary arterial pressure = mittlerer pulmonalarterieller Druck |
| mSAP | mean systemic arterial pressure = mittlerer systemarterieller Druck |
| NM | nekrotisierende Myositis |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NSIP | nicht spezifische interstitielle Pneumonie |
| NT-proBNP | N-terminales pro brain natriuretic peptide |
| NYHA | New York Heart Association |
| $PaCO_2$ | arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| $PaETCO_2$ | Kohlenstoffdioxidpartialdruckgradient |
| PAH | pulmonalarterielle Hypertonie |
| $PaO_2$ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |

| | |
|---|---|
| PAP | pulmonary artery pressure = pulmonalarterieller Druck |
| PAPd | diastolic pulmonary artery pressure = diastolischer pulmonalarterieller Druck |
| PAPs | systolic pulmonary artery pressure = systolischer pulmonalarterieller Druck |
| PCH | pulmonary capillary hemangiomatosis = pulmonale kapilläre Hämangiomatose |
| PCWP | pulmonary capillary wedge pressure = Lungenkapillarenverschlussdruck |
| PDE5 | Phosphodiesterase-5 |
| PEF | peak expiratory flow = exspiratorischer Spitzenfluss |
| $PETCO_2$ | endexspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| PH | pulmonale Hypertonie |
| PM | Polymyositis |
| PPHN | persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen |
| PVOD | pulmonary veno-occlusive disease = pulmonale venookklusive Erkrankung |
| PVR | pulmonary vascular resistance = pulmonal vaskulärer Widerstand |
| RHK | Rechtsherzkatheteruntersuchung |
| RNA | ribonucleic acid = Ribonukleinsäure |
| ROC | Receiver-Operating-Characteristics |
| RRdia | diastolischer Blutdruck |
| RRsys | systolischer Blutdruck |
| Rtot | totaler Atemwegswiderstand |
| RV | Residualvolumen |
| RVEDD | rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| SAPd | diastolic systemic arterial pressure = diastolischer systemarterieller Druck |
| SAPs | systolic systemic arterial pressure = systolischer systemarterieller Druck |
| SLE | systemischer Lupus erythematodes |
| $SpO_2$ | pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung |

| | |
|---|---|
| SS | Sjögren-Syndrom |
| SSc | systemische Sklerose |
| SV | Schlagvolumen |
| SVR | systemic vascular resistance = systemischer vaskulärer Widerstand |
| sysΔPmax | maximaler Druckgradient über der Trikuspidalklappe zur Schätzung des systolischen Pulmonalarteriendrucks |
| TAPSE | tricuspid annular plane systolic excursion = systolische Bewegung des Trikuspidalringes |
| TIA | transitorische ischämische Attacke |
| TLC | total lung capacity = totale Lungenkapazität |
| TLCO | Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor |
| TNFα | Tumornekrosefaktor α |
| TPG | transpulmonaler Gradient |
| U1-RNP | Uridin1-niedermolekulares ribonukleäres Protein |
| UCTD | undifferentiated connective tissue disease = undifferenzierte Kollagenose |
| UIP | usual interstitial pneumonia = gewöhnliche interstitielle Pneumonie |
| VC | vital capacity = Vitalkapazität |
| $VCO_2$ | Kohlenstoffdioxidabgabe |
| VE | Atemminutenvolumen |
| $venSO_2$ | venöse Sauerstoffsättigung |
| VES | ventrikuläre Extrasystolen |
| $VO_2$ | Sauerstoffaufnahme |
| WHO | World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation |
| WU | Wood Units |
| ZVD | zentralvenöser Druck |
| ΔP | Druckgradient |
| ΔPmax | maximaler systolischer Druckgradient über der Trikuspidalklappe |
| γGT | gamma-Glutamyltransferase |
| µkatal/l | Mikrokatal pro Liter |
| χ2-Test | Chi-Quadrat-Test |
| 6-MWT | six-minute walk test = Sechs-Minuten-Gehtest |

# 1 Einleitung

## 1.1 Pulmonale Hypertonie

### 1.1.1 Begriffsdefinition

Der Begriff pulmonale Hypertonie (PH) umfasst mehrere Erkrankungen, welche eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe gemeinsam haben, wobei die Messung invasiv mittels einer Rechtsherzkatheter Untersuchung (RHK) erfolgen muss [1].

Während gesunde Probanden die Normwerte des mPAP von 14 ± 3 mmHg mit einem oberen Grenzwert von 20 mmHg in Ruhe nur selten überschreiten, gab es lange Zeit keine eindeutige Studienlage zu der pathologischen Bedeutung von Ruhewerten zwischen 21 und 24 mmHg[1][2]. Aufgrund der aktuellen Daten hat man sich bei der letzten Weltkonferenz 2018 in Nizza entschieden, eine PH als mPAP von > 20 mmHg zu definieren [3]. Eine Kommentierung zur Einführung der neuen Definition liegt vor [4].

Weiter ist aktuell noch unklar, inwieweit Erhöhungen des mPAP unter Belastung prognostische Bedeutung haben [1]. Aufgrund des Fehlens von einheitlichen Grenzwerten und Belastungsprotokollen wurde ein erhöhter mPAP-Wert unter Belastung bei der 4. Weltkonferenz 2008 als Diagnosekriterium ausgeschlossen [5]. Hierzu trug auch bei, dass ein signifikanter Anstieg der mPAP-Werte bei Belastung in Abhängigkeit vom Alter auch bei gesunden Probanden festgestellt werden konnte [6].

Da der pulmonalen Druckerhöhung unterschiedliche pathologische Prozesse zugrundeliegen können, teilt man die Krankheitsbilder der pulmonalen Hypertonie nach ihrer gemeinsamen Ätiologie und ihrem klinischen Erscheinungsbild ein [7]. Auf dieser Grundlage wurden die ersten klinischen Klassifikationen der PH entwickelt und diese werden ständig geringfügig aktualisiert. Auf der letzten Weltkonferenz wurde wieder eine Aktualisierung vorgestellt, welche sich nur wenig von der letzten aus dem Jahre 2013 unterscheidet [3].

### 1.1.2 Klassifikation

In der aktuellen Klassifikation werden fünf Klassen unterschieden (siehe Abbildung 1):

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) (Klasse 1), die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (Klasse 2), die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Klasse 3), die pulmonale Hypertonie aufgrund pulmonalarterieller Obstruktion (Klasse 4) sowie die pulmonale Hypertonie bei unklaren oder multifaktoriellen Ursachen (Klasse 5) [3].

Die Klasse 1 „PAH“ wird weiter in 4 Untergruppen unterteilt: Die idiopathische PAH (1.1), die hereditäre PAH (1.2), die durch Medikamente und Toxine verursachte PAH (1.3) sowie die PAH, die in Assoziation zu anderen Erkrankungen auftritt (1.4). Hierbei wird weiterhin unterschieden zwischen einer Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (1.4.1), dem humanen Immundefizienz-Virus (1.4.2), der portalen Hypertension (1.4.3), angeborenen Herzfehlern (1.4.4) und Schistosomiasis (1.4.5) [3]. Die Gruppen 1.5-1.7 umfassen die PAH bei Langzeit-Respondern auf Calciumkanalblocker, die PAH mit Eigenschaften einer pulmonalen venookklusiven (PVOD) und/oder pulmonalkapillären (PCH) Beteiligung und die persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) [3].

Speziell die Gruppe 1.4.1 „PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen“ soll Gegenstand dieser Arbeit sein.

In dieser gängigen Klassifikation findet auch eine Einteilung auf Grundlage der hämodynamischen Bedingungen Anwendung. Hierbei wird primär nach prä- und post-kapillärer PH unterschieden (siehe Tabelle 1). Die Tabelle greift bereits den 2018 neu vorgeschlagenen Grenzwert auf.

So liegt die Druckerhöhung in den Klassen 1,3 und 4 vorwiegend im präkapillären Gefäß-abschnitt, während sich die pulmonale Hypertonie aufgrund von Linksherzerkrankungen vorzugsweise mit einer Druckerhöhung im postkapillären Gefäßbett darstellt. Die Klasse 5 der pulmonalen Hypertonie bei unklaren/multifaktoriellen Krankheiten nimmt nach den neueren Klassifikationen seit 2015 eine Sonderstellung ein, indem sie beiden Bereichen zugeordnet werden kann (siehe Tabelle 1).

**Abbildung 1 - Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Simonneau et al. [3]**

Der PCWP entspricht dem Druck in den Pulmonalvenen und wird mittels RHK distal eines okkludierenden Ballonkatheters gemessen. Unter diesen Bedingungen entspricht der PCWP in etwa dem physiologischen mittleren linksatrialen Druck [8].

Die Gruppe der postkapillären pulmonalen Hypertonie zeichnet sich durch einen PCWP > 15 mmHg aus. So kann bei einer manifesten Linksherzinsuffizienz der postkapilläre Druck durch Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdrucks ansteigen [8]. Ist der präkapilläre Druck nicht erhöht, so spricht man hier von einer isolierten postkapillären pulmonalen Hypertonie, die sich durch einen diastolischen Druckgradienten (DPG) < 7 mmHg und/oder einen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von < 3 WU auszeichnet [8]. Der DPG berechnet sich aus der Subtraktion des PCWP vom diastolischen PAP [8]. In den aktuellen hämodynamischen Definitionen ist dieser lange Zeit genutzte Parameter nicht mehr enthalten [3].

In einigen Fällen kann zusätzlich zu der postkapillären Druckerhöhung eine Erhöhung des präkapillären Drucks beobachtet werden. Hierbei steigt der PVR auf ≥ 3 WU (siehe Tabelle 1).

Die präkapilläre Druckerhöhung erfolgt vermutlich als Schutzmechanismus der Pulmonalarterien, um einem Lungenödem bei erhöhtem postkapillärem Druck vorzubeugen. Alternativ wird erwogen, dass es zu einer Widerstandserhöhung infolge eines perivaskulären Ödems kommt, welches die präkapilläre Druckerhöhung erklärt [8].

**Tabelle 1 - Neu vorgeschlagene hämodynamische Einteilung modifiziert nach Simonneau et al. [3]**

| Definition | Eigenschaften | Klinische Gruppe |
|---|---|---|
| **PH** | mPAP > 20 mmHg | alle |
| **Präkapilläre PH** | mPAP > 20 mmHg<br>PCWP ≤ 15 mmHg<br>PVR ≥ 3WU | - PAH<br>- PH aufgrund von Lungenerkrankungen<br>- PH aufgrund pulmonalarterieller Obstruktion<br>- PH mit unklarer/multifaktorieller Genese |
| **Postkapilläre PH** | mPAP > 20 mmHg<br>PCWP > 15 mmHg | - PH aufgrund einer Erkrankung des linken Herzens<br>- PH mit unklarer/multifaktorieller Genese |
| **-Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)** | und/oder PVR < 3 WU | |
| **-Kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH (Cpc-PH)** | und/oder PVR ≥ 3WU | |

### 1.1.3 Symptome

Patienten mit einer PH zeigen häufig unspezifische Symptome. In fortgeschrittenen Stadien entsprechen diese einem sekundären Rechtsherzversagen oder häufig zeigen sich Beschwerden, die in Verbindung mit PH-assoziierten Erkrankungen stehen. Pathognomonische Symptome gibt es bei der pulmonalen Hypertonie nicht [7].

Schon sehr früh tritt eine belastungsabhängige Dyspnoe auf, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose häufig (bis 70%) bereits in einem Stadium 3 oder 4 der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) befindet [7]. Für die Beurteilung der pulmonalen Hypertonie steht hier die von der NYHA erstellte äquivalente Funktionelle Klassifikation im Vordergrund (siehe Abbildung 2).

| Funktionelle Klasse 1 | Funktionelle Klasse 2 | Funktionelle Klasse 3 | Funktionelle Klasse 4 |
|---|---|---|---|
| • Patienten mit PH, aber ohne resultierende Limitation in ihrer Aktivität. Im Rahmen normaler Alltagsanstrengungen kommt es nicht zu Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerzen oder Präsynkopen. | • Patienten mit PH und leichten Einschränkungen bei körperlicher Aktivität. Die Patienten sind im Ruhezustand beschwerdefrei. Normale Alltagsaktivitäten verursachen Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerzen oder Präsynkopen. | • Patienten mit PH und starker Einschränkung bei körperlicher Aktivität. Die Patienten sind im Ruhezustand beschwerdefrei. Schon leichteste körperliche Anstrengung führt zu Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerzen oder Präsynkopen. | • Patienten mit PH und einsetzender Symptomatik bei jeder Form der körperlichen Aktivität. Die Patienten zeigen Zeichen eines Rechtsherzversagens. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können auch im Ruhezustand vorhanden sein. Die Unannehmlichkeiten nehmen mit jeder Form der körperlichen Aktivität zu. |

**Abbildung 2 - Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association für pulmonale Hypertonie, modifiziert nach Madden [9]**

Bei fortschreitender Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion in Folge des erhöhten Widerstandes im Lungengefäßsystem kann auch eine Brustenge-Symptomatik auftreten oder es kann zu Synkopen unter Belastung kommen. Grund für diese Beschwerden ist eine zunehmende Unfähigkeit des rechten Ventrikels, sich an körperliche Belastungen anzupassen [10].

Gerade bei der in dieser Arbeit beschriebenen Gruppe von Patienten, die unter einer PAH in Assoziation mit einer Kollagenose leiden, treten zusätzlich häufig Symptome im Rahmen der Autoimmunerkrankung auf. Gemeinsame Symptome der Kollagenosen sind häufig Myalgien, Arthralgien und das Raynaud-Phänomen. Auch können häufig positive antinukleäre Antikörper nachgewiesen werden [11].

Je nach zugrundeliegender Bindegewebserkrankung treten zusätzlich weitere spezifische Symptome auf (s.u.).

### 1.1.4 Pathophysiologie

So unterschiedlich wie die zugrundeliegenden Erkrankungen der pulmonalen Hypertonie, so vielfältig sind auch deren pathophysiologischen Prozesse.

Vereinfachend entsteht die pulmonale arterielle Druckerhöhung durch eine Obstruktion der Gefäße mit Zunahme des Widerstandes im Gefäßlumen.

Hierdurch kommt es sekundär zu einem erhöht anfallenden Blutvolumen im rechten Ventrikel und damit zur Rechtsherzbelastung [7]. Bei den Krankheitsbildern, die mit einer postkapillären pulmonalen Druckerhöhung einhergehen, kommt meistens aufgrund einer Linksherzinsuffizienz ein erhöhter Anfall von Blutvolumen in den Pulmonalvenen ursächlich hinzu.

Die ablaufenden Prozesse können eingeteilt werden in

- Remodeling und strukturelle Veränderungen,
- Vasokonstriktion und
- Thrombosierung kleiner Pulmonalarterien [7][12].

Auch wenn bezüglich des Remodeling bisher nicht alle zugrundeliegenden Prozesse bekannt sind, so konnten gemeinsame Charakteristika gefunden werden, wie die Proliferation von glatten Muskel- und Endothelzellen in den kleinen Arterien, die Migration von Fibroblasten in die Innenschichten der Gefäßwände und Neovaskularisationen [7].

Die Zellproliferation wird von den gleichen Faktoren stimuliert, die für vasokonstriktive Prozesse verantwortlich sind. Diese basieren auf einem Ungleichgewicht an regulierenden Faktoren mit einer Überexpression von vasokonstriktivem Endothelin (ET-1) und einer verminderten Produktion von vasodilatativen Faktoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin [7][13].

Vasokonstriktion entsteht beispielsweise bei restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen, bei denen es zu einer Hypoxie in einigen Lungenabschnitten kommt [14]. Dieser hypoxische Vasokonstriktionsreflex (auch Euler-Liljestrand-Effekt) dient physiologisch zur Umverteilung des Blutflusses weg von den schlecht durchbluteten Bereichen, hin zu den besser durchbluteten Abschnitten der Lunge [15].

Bei entzündlichen Erkrankungen (z. B. bei Kollagenosen/Vaskulitiden) kann es durch die chronische Freisetzung von Entzündungsmediatoren ebenfalls zu einer Vasokonstriktion kommen [14][16][17].

Speziell, aber nicht ausschließlich bei der in dieser Arbeit betrachteten Gruppe der PAH bei Kollagenosen, scheinen inflammatorische Mechanismen eine bedeutende Rolle in der Entwicklung zu spielen. So konnte bei diesen Patienten mit immunsuppressiven Medikamenten nicht nur eine klinische, sondern auch eine deutliche hämodynamische Verbesserung beobachtet werden [7].

Bei Patienten mit einer IPAH konnten erhöhte Werte von proinflammatorischen Botenstoffen wie MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) nachgewiesen werden, bei Patienten mit PAH bei Kollagenosen waren diese Werte sogar noch deutlich höher. Auch andere Werte, wie IL-1, IL-6 und TNF-α zeigten bei diesen Patienten eine deutlich gesteigerte Expression im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen [17] [18].

Auch konnten bei ca. 40% von PAH-Patienten zirkulierende Autoantikörper registriert werden [7] [17].

### 1.1.5 Therapieoptionen

Die Therapie der pulmonalen Hypertonie umfasst Allgemeinmaßnahmen, die supportive Therapie sowie die gezielte medikamentöse PH-spezifische Therapie, wobei hier die Therapie mit Calciumkanalblockern (CCB) eine Sonderstellung einnimmt [19].

Bezüglich körperlicher Aktivitäten deuten die vorliegenden Ergebnisse auf eine deutliche Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität hin [7][20]. Die Empfehlung zur sportlichen Aktivität kann aber, aufgrund des Risikos eines akuten Herzversagens und von Synkopen, nur eingeschränkt und unter streng kontrollierten Bedingungen gegeben werden [7]. Hierzu wurden jüngst zusammengefasste Empfehlungen verabschiedet [21].

Weitere Maßnahmen, die auch laut den aktuellen Leitlinien beachtet werden sollten, beinhalten eine Infektionsprophylaxe durch Pneumokokken- und Influenzaimpfung, die Vermeidung einer Schwangerschaft und die psychosoziale Betreuung der Patienten. [5]

Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass im Falle von Flügen eine Sauerstofftherapie erwogen und bei operativen Eingriffen, falls möglich, eine Allgemeinanästhesie vermieden werden soll [5][7].

Supportiv kann einigen Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie eine medikamentöse Therapie mit Diuretika zu Gute kommen. Auch eine orale Antikoagulation und eine Sauerstofflangzeittherapie werden patientenspezifisch und symptomspezifisch empfohlen [19].

Für die spezifische medikamentöse Behandlung der PH kommen in erster Linie Prostanoide, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zum Einsatz (PDE-5-I) [19][20].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Therapie mit Calciumkanalblockern nur noch für die Untergruppen der IPAH, der medikamenteninduzierten PAH und der HPAH. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass ein Nutzen nur für Patienten zu erwarten ist, die als sogenannte „Vasoresponder“ klassifiziert werden. Hierunter fallen Patienten, die in einer Testung mit Stickstoffmonoxid, inhalativem Iloprost oder Epoprostenol einen Abfall des mPAP um ≥ 10mmHg und auf einen Absolutwert ≤ 40mmHg bei unverändertem oder angestiegenem Herzzeitvolumen zeigen [19][23]. Abbildung 3 zeigt die in Deutschland zugelassenen Medikamente.

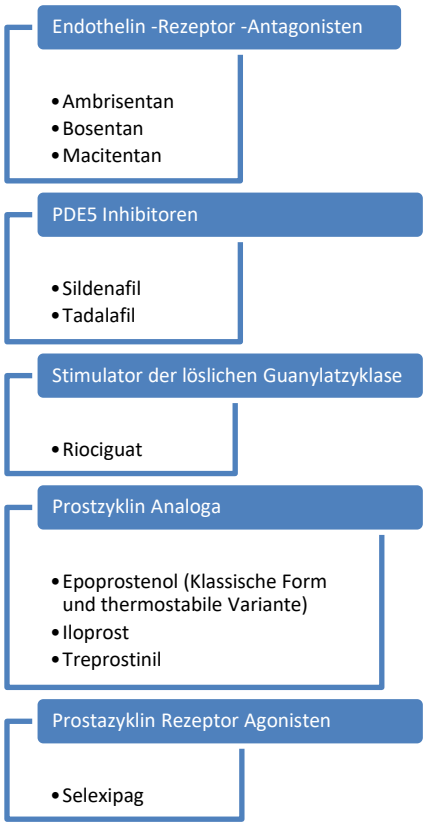


**Abbildung 3 - In Deutschland zugelassene Medikamente für die Behandlung der PH, modifiziert nach Hoeper et al. [23]**

Auch für die spezielle Patientengruppe der Kollagenose-assoziierten-PAH haben sich die zugelassenen Medikamente größtenteils bewährt [24].

## 1.2 Kollagenosen

Die Gruppe der Kollagenosen (Connective tissue disease - CTD) umfasst systemische Erkrankungen, denen autoimmune, chronisch-entzündliche Prozesse zugrundeliegen [25].

Grundsätzlich kann in klassifizierbare und nicht-klassifizierbare Kollagenosen unterschieden werden. Zu den klassifizierbaren Kollagenosen gehören

- die systemische Sklerose (SSc)
- das Sjögren-Syndrom (SS)
- der systemische Lupus erythematodes (SLE)
- die inflammatorischen Myopathien (IM) [26].

Zusätzlich gibt es Erkrankungen, die als „nicht klassifizierbare Kollagenosen“ unterteilt werden in

- Mischkollagenosen (MCTD)
- undifferenzierte Kollagenosen
- Overlap-Kollagenosen [26].

Auch wenn die rheumatoide Arthritis innerhalb der Rheumatologie der Untergruppe der entzündlichen Arthritiden zuzuordnen ist, gibt es im Hinblick auf Ätiologie und Pathophysiologie viele Überschneidungen mit der Gruppe der Kollagenosen.

Die PAH ist unter den systemischen Organmanifestationen eine bedeutende Komplikation, besonders die SSc, den SLE und die MCTD betreffend. In etwas geringerer Ausprägung sind auch die rheumatoide Arthritis, Polymyositis/Dermatomyositis und das Sjögren-Syndrom davon betroffen [27].

Die Prävalenz der PAH bei Kollagenosen kann anhand der Datenlage nur schwer genau bestimmt werden, da die meisten Studien keine Untersuchung mittels RHK verwenden und die echokardiographische Diagnose einer pulmonalarteriellen Hypertonie nicht die entsprechende Spezifität aufweist [27].

In einem systematischen Review über die aktuellen Studien zur Prävalenz bis zum Jahr 2012 bestimmten Yang et al. die Prävalenz der pulmonalarteriellen Hypertonie bei Kollagenosen mit 2,8 bis 32% [27].

### 1.2.1 Systemischer Lupus erythematodes

Der SLE ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die Haut, Gelenke, das zentrale Nervensystem und innere Organe betreffen kann [28]. Bei Frauen tritt die Erkrankung etwa zehnmal häufiger auf als bei Männern, ebenso sind dunkelhäutige Menschen häufiger betroffen [29].

Etwa 50% der Patienten zeigen eine Lupusnephritis im Verlauf [30]. Aber auch eine pulmonale Beteiligung tritt nach den klinischen Kriterien in 50-88% der Fälle auf [29]. Die assoziierten pulmonalen Manifestationen zeigt Abbildung 4.

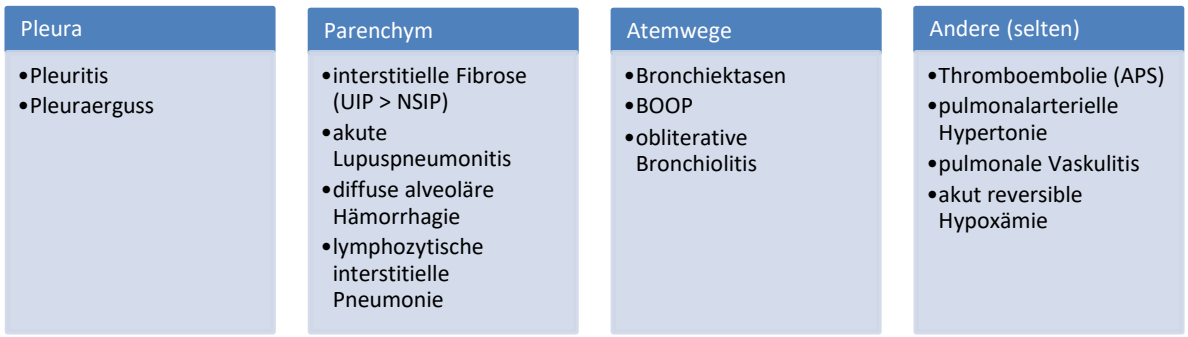


**Abbildung 4 - Pulmonale Manifestationen des SLE modifiziert nach Kroegel et al. [29]**

Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei dem SLE wird mit einer Häufigkeit von 5-15% angegeben [29].

Seit 2012 wurden von der Systemic Lupus International Collaborating Clinics-Gruppe neue Klassifikationskriterien erarbeitet, die gegenüber den Kriterien des American College of Rheumatology den Nachweis von immunologischen Kriterien zusätzlich zu den klinischen Manifestationen voraussetzen [31].

Auch aufgrund der unterschiedlichen Klassifikationskriterien ist die Datenlage zur Häufigkeit des SLE unterschiedlich. Die aktuell gültigen Kriterien zeigt Abbildung 5. Hieraus müssen 4 Kriterien (daraus ein klinisches und ein immunologisches) erfüllt sein oder es muss bei positivem ANA-Befund oder dsDNA-Antikörpern eine Lupusnephritis histologisch nachgewiesen werden [31][32].

| Klinische Kriterien | Immunologische Kriterien |
|---|---|
| •akut kutaner Lupus erythematodes (inklusive "Schmetterlingserythem")<br>•chronisch kutaner Lupus erythematodes (z.B. lokalisierter oder generalisierter diskoider Lupus erythematodes)<br>•orale Ulzera (an Gaumen und/oder Nase)<br>•nicht vernarbende Alopezie<br>•Synovitis ( ≥2 Gelenke) oder Druckschmerz (≥2 Gelenke) und Morgensteife (≥ 30min)<br>•Serositis (Pleuritis oder perikardiale Schmerzen, die länger als einen Tag anhalten)<br>•Nierenbeteiligung (Einzelurin: Protein/Kreatinin Ratio oder Eiweiß im 24h Sammelurin > 0,5g)<br>•neurologische Beteiligung (z.B. Epilepsie, Psychose, Myelitis)<br>•hämolytische Anämie<br>•Leukopenie (< 4000/µL) oder Lymphopenie ( < 1000/µL)<br>•Thrombozytopenie (< 100.000/µL) | •ANA-Titer oberhalb des Laborreferenzwertes<br>•anti-dsDNA Antikörper<br>•anti-Sm Antikörper<br>•anti-Phospholipid Antikörper (anti-Cardiolipin und anti-β2-Glykoprotein I (IgA-,IgG- oder IgM-) Antikörper; falsch positiver VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) -Test)<br>•erniedrigtes Komplement (C3, C4 oder CH50)<br>•direkter Coombs-Test (ohne hämolytische Anämie) |

**Abbildung 5 - Diagnosekriterien systemischer Lupus erythematodes, modifiziert nach Kuhn et al. [31]**

Je nach Studie variiert die Prävalenz des SLE deutlich. So geben Lawrence et al. 1989 eine Prävalenz zwischen 40 und 50 auf 100.000 Personen in den USA an [33].

Andere einzelne Studien ermittelten in den USA sogar Werte bis zu 122/100.000 [34].

In Deutschland wurde für 2002 eine Prävalenz von 36,7/100.000 bestimmt [35].

### 1.2.2 Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose (SSc) zeigt auf der Basis einer autoimmunen Schädigung der Gefäße und einer Ablagerung von Kollagen eine zunehmende Fibrosierung von Haut, Gefäßen und inneren Organen.

Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [25].

Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) wurden 2013 aktualisiert, um eine höhere Sensitivität in der Diagnose von frühen Stadien zu erreichen [36].

Die Kriterien beinhalten die häufigsten Manifestationen, wie das Raynaud-Phänomen, Sklerodaktylie/Hautverdickung an den Fingern, Ulzera und Läsionen an den Fingerspitzen und Kapillarveränderungen im Nagelfalz. Dabei wird zwischen Major- und Minorkriterien

unterschieden, von denen entweder das Majorkriterium erfüllt sein muss oder Punkt 1 der Minorkriterien gemeinsam mit einem der Punkte 2-5 [36]. Tabelle 2 zeigt die Kriterien.

**Tabelle 2 - Diagnosekriterien systemische Sklerose, modifiziert nach Asano et al. [36]**

| Majorkriterium | Minorkriterien |
|---|---|
| Hautverdickung der Finger beider Hände mit Ausbreitung proximal bis zu den Metacarpophalangealgelenken | 1. Hautverdickungen der Finger, distal der Metacarpophalangealgelenke aber proximal der proximalen Interphalangealgelenke.<br>2. Kapillarveränderungen des Nagelfalzes: Zwei oder mehr makroskopisch sichtbare Läsionen an dem Nagelfalz oder SSc charakteristische Befunde in der Kapillaroskopie oder Dermatoskopie.<br>3. Ulzera und Läsionen an den Fingerspitzen aufgrund von Durchblutungsstörungen und nicht verursacht durch Traumata oder andere Ursachen.<br>4. Beidseitige basale Lungenfibrose<br>5. Positive Befunde für anti-Scl-70 Antikörper, Antizentromer-Antikörper oder Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper. |

Aufgrund der hohen Prävalenz ist auch die pulmonale Manifestation in Form einer PAH oder einer interstitiellen Lungenerkrankung Teil der Kriterien [37].

Die Prävalenz der PAH bei SSc wird im systemischen Review über 12 Studien von Yang et al. mit 3,6 bis 32% angegeben [27].

Weitere Symptome, die besonders im Rahmen einer systemischen Manifestation auftreten können, sind gastrointestinale Beschwerden wie Ösophagusmotilitätsstörungen oder Darmatonie, Herzbeteiligung in Form von Perikarditis und Myokardfibrose oder die häufig sehr belastende Mikrostomie, die sich in Form eines sogenannten Tabaksbeutelmundes darstellt [25].

Zusätzlich zu der Unterscheidung der sklerodermen Erkrankungen in eine systemische Sklerose und eine kutane Manifestationsform (auch Morphea) wird auch die systemische Sklerose weiter in eine diffuse und eine limitierte Verlaufsform sowie eine Sonderform ohne Hautbeteiligung unterteilt [38][39]. Abbildung 6 zeigt die gängige Unterteilung. Obwohl für die systemische Sklerose eine Einteilung anhand der kutanen Beteiligung schwierig und umstritten ist, hat sich größtenteils die Klassifikation von LeRoy et al. durchgesetzt [40].

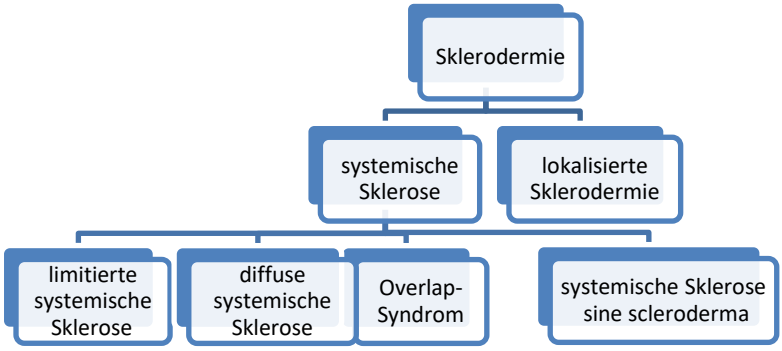


**Abbildung 6 - Klassifikation der Sklerodermie [38] [39]**

### 1.2.3 CREST-Syndrom

Das CREST-Syndrom wurde lange als Sonderform der systemischen Sklerose behandelt und diagnostiziert und wird inzwischen in der Literatur als Bestandteil der limitierten Verlaufsform der systemischen Sklerose angesehen [41].

Namengebend waren dabei die vielfältigen Manifestationen mit Calcinosis cutis, Raynaud-Symptomatik, Sklerodaktylie und Teleangiektasien sowie den schwerwiegenden Ösophagus-Motilitätsstörungen [38][42].

### 1.2.4 Inflammatorische Myopathien

Die inflammatorischen Myopathien, denen autoimmune Prozesse zugrundeliegen, umfassen

- die Dermatomyositis (DM)
- die Polymyositis (PM)
- die nekrotisierende Myositis (NM)
- die Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis, IBM).

Hierbei handelt es sich um autoimmune Muskelerkrankungen, die sich in einer symmetrischen Schwäche der proximalen Muskulatur manifestieren und häufig mit extramuskulären Symptomen einhergehen.

Tabelle 3 zeigt die jeweiligen Charakteristika.

Während man lange Zeit davon ausging, dass die Dermatomyositis und die Polymyositis weit überlappende Erkrankungen sind, gibt es inzwischen Hinweise darauf, dass besonders in der Ätiologie und Pathophysiologie große Unterschiede bestehen. So liegen der

Dermatomyositis humorale Mechanismen zugrunde, während die Krankheitsprozesse der Polymyositis T-Zell-vermittelt zu sein scheinen [43].

Patienten, die unter einer IBM leiden, zeigen häufig spezifischere Verteilungsmuster ihrer Muskelschwäche, die sich in Form einer isolierten M. quadrizeps femoris-Schwäche und einer Schwäche der langen Fingerflexoren ausprägt [43].

Die Dermatomyositis verursacht, wie der Name verdeutlicht, auch kutane Symptome wie periorbitale Ödeme mit einem rosa-violetten Oberliderythem, welches die Wangen, den Haaransatz und das Dekolleté mit leichter Schuppung einbeziehen kann [44]. Teilweise treten Gottron-Papeln über den Fingergelenken und Nagelveränderungen auf. Häufig ist eine ausgeprägte Photosensibilität [43].

**Tabelle 3 - Myositiden im Überblick, modifiziert übernommen von Wiendl [44]**

| Merkmale | PM | DM | IBM | NM |
|---|---|---|---|---|
| **Frauen : Männer** | 2:1 | 2:1 | 1:3 | 1:1 |
| **Erkrankungsalter** | > 18 Jahre | 5-15 und 45-56 Jahre | > 45 Jahre | > 18 Jahre |
| **Verlauf** | akut-subakut | akut-subakut | chronisch > 12 Monate | akut-subakut |
| **Hautveränderung** | nein | ja | nein | nein |
| **Paresen** | Proximal > distal symmetrisch | Proximal > distal symmetrisch | Proximal = distal asymmetrisch | Proximal > distal symmetrisch |
| **Muskelschmerzen** | (+) | + | (+) | + |
| **Muskelatrophien** | + | (+) | ++ | + |
| **EMG** | myopathisch | myopathisch | myopathisch + neurogen | myopathisch |
| **CK** | bis 50x | normal bis 50x | normal bis < 15x | bis 50x |
| **Muskelbiopsie** | Infiltrate: endomysiales Rundzellinfiltrat aus vorwiegend Lymphozyten mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern<br>Gefäße: -<br>Muskelfasern: Nekrosen in einzelnen Fasern<br>Bindegewebe: - | Infiltrate: perimysiales und perivaskuläres Rundzellinfiltrat aus vorwiegend Lymphozyten<br>Gefäße: Komplementablagerungen um Kapillaren<br>Muskelfasern: perifaszikuläre Atrophie, Nekrosen betreffen einzelne Fasergruppen<br>Bindegewebe: - | Infiltrate: endomysiales Rundzellinfiltrat mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern<br>Gefäße: -<br>Muskelfasern: Myodegeneration mit Faseratrophien, geränderten Vakuolen und eosinophilen Einschlüssen<br>Bindegewebe: - | Infiltrate: sekundäre Makrophageninfiltration, keine wesentliche T-Zellinfiltration<br>Gefäße: -<br>Muskelfasern: ausgedehnte Nekrosen<br>Bindegewebe: - |

Die Polymyositis, Dermatomyositis und die Einschlusskörpermyositis haben gemeinsam eine Inzidenz, die zwischen 1,16 und 19/1.000.000/Jahr variiert (Prävalenz 2,4 bis 33,8/100.000), wobei die Dermatomyositis den größten Anteil an den entzündlichen Myositiden einnimmt [45].

Bohan und Peter erstellten 1975 Kriterien für die Diagnose der Dermatomyositis und Polymyositis:

- proximale, symmetrische Muskelschwäche
- Dermatomyositis-typischer Hautausschlag
- erhöhte Muskelenzyme im Serum
- charakteristische Auffälligkeiten in Muskelbiopsien und die Abwesenheit von histopathologischen Zeichen anderer Muskelerkrankungen
- typische elektromyographische Veränderungen [46].

Da diese Kriterien nicht geeignet für die Abgrenzung zu anderen Myopathien sind und sich im Laufe der Zeit mit der Magnetresonanztomographie und der immunologischen Labordiagnostik neue diagnostische Möglichkeiten entwickelt haben, wurde an der Erstellung von spezifischen Kriterien gearbeitet [47][48]. Insbesondere die Kriterien von Dalakas und Hohfeld et al. und des European Neuromuscular Center (ENMC) zeigten eine höhere Spezifität, wiesen dafür jedoch eine geringere Sensitivität auf [47][49][50].

Die pulmonale Beteiligung im Rahmen von Myositiden umfasst besonders Krankheitsbilder wie die Aspirationspneumonie, die muskuläre respiratorische Insuffizienz und die ILD [51]. Eine PAH wurde bisher bei inflammatorischer Myositis meist im Rahmen einer ausgeprägten ILD beschrieben, wobei sich dann die Prognose deutlich verschlechterte [52].

### 1.2.5 Jo-1-Syndrom

Das Jo-1-Syndrom gilt klinisch als Unterform der Poly- bzw. Dermatomyositis und zeichnet sich durch nachweisbare Autoantikörper gegen das Jo-1-Antigen, eine Aminosäure-Transfer-RNASynthetase, aus [53]. Klinisch manifestieren sich häufig schwerwiegende Lungenveränderungen im Sinne einer ILD, Arthritis, Fieber und Myositiden und die Dermatomyositis-spezifischen Hautveränderungen. Auch das Raynaud-Phänomen und Einschränkungen durch ein auftretendes Karpaltunnelsyndrom sowie sogenannte „Mechanikerhände“ sind typisch [53][54].

### 1.2.6 Sjögren-Syndrom

Dabei handelt es sich um eine autoimmune Erkrankung, die besonders die Tränen- und Speicheldrüsen im Sinne einer lymphozytären Infiltration befällt.

Hierdurch kommt es klinisch zu einer Trias bestehend aus Xerostomie, Xerophtalmie und chronischer Polyarthritis. Diese kommt besonders durch die häufige Assoziation der Erkrankung mit einer rheumatoiden Arthritis zustande [29].

2016 aktualisierte das American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism die Klassifikationskriterien und überprüfte deren Sensitivität und Spezifität [55].

Es wurden in Übereinstimmung 5 Parameter festgelegt:

- positive anti-SSA/Ro-Antikörperbefunde
- typische fokale lymphozytische Sialadenitis
- pathologische Ergebnisse im „ocular staining score“ und
- im „Schirmer-Test“ zur Beurteilung der okulären Beteiligung
- ein verringerter Speichelfluss.

Die Diagnosekriterien sind erfüllt, wenn klinisch verdächtige Patienten ≥ 4 der oben angedeuteten Kriterien erfüllen [55].

### 1.2.7 Mischkollagenose

Da in der Rheumatologie oft unspezifische Symptome und besonders in den Frühstadien nicht alle klassischen Symptome einer Kollagenose auftreten, ist eine Zuordnung zu den klassifizierbaren Kollagenosen häufig nicht möglich [26].

Hinzu kommt, dass die Klassifikation und Nomenklatur viele Jahre uneinheitlich waren. Diese Klassifikation wurde in den letzten Jahren in drei Bereiche unterteilt, um eine lückenlose Zuordnung der „nicht-klassifizierbaren“ Kollagenosen zu erreichen [26].

Darunter fallen die Mischkollagenosen, die undifferenzierten Kollagenosen (UCTD) und die Overlap-Kollagenosen.

Die Mischkollagenosen können klinische Manifestationen aus unterschiedlichen Kollagenosen beinhalten und gehen mit einem hochtitrigen U1-RNP-Antikörper einher,

dagegen beschreiben die undifferenzierten Kollagenosen Fälle, in denen sowohl klinische als auch serologische Marker aus differenzierten Kollagenosen vorliegen, diese die Klassifikationskriterien jedoch nicht erfüllen und häufig keinen schweren Organbefall aufweisen. [26]

Bei den Overlap-Kollagenosen liegen klinisch Symptome von mehreren klassifizierbaren Kollagenosen vor, die mindestens die Klassifikationskriterien von zwei Kollagenosen erfüllen [26].

### 1.2.8 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) gehört innerhalb der systemisch entzündlichen Erkrankungen zu der Gruppe der entzündlichen Arthritiden und betrifft in den meisten Fällen die Gelenke, symmetrisch mit einer fortschreitenden erosiven Zerstörung von Knorpel und Knochen [56].

Das Manifestationsalter liegt im Mittel zwischen 35 und 50 Jahren [25]. Extraartikuläre Manifestationen finden sich besonders in der Haut in Form von subkutanen Rheumaknoten, in der Lunge, an exokrinen Drüsen in Form eines Sjögren-Syndroms mit Sicca-Symptomatik sowie in den Gefäßen im Rahmen einer Vaskulitis. Osteoporose, Anämie und Amyloidose treten bei langjährigen Verläufen sekundär auf [25].

Besonders die pulmonale Manifestation ist ein maßgeblicher Einflussfaktor für Morbidität und Mortalität. In der Lunge kann sich die Erkrankung in unterschiedlichster Weise manifestieren, die Abbildung 7 gibt einen Überblick über die beteiligten Prozesse [56].

Die Liste an unterschiedlichen Manifestationsformen verdeutlicht nicht nur die Vielfalt der pathophysiologischen Mechanismen, die der PAH bei RA zugrundeliegen, sondern auch die Bedeutung einer frühzeitigen Identifikation und Diagnose [57].

Die Prävalenz der PAH bei Patienten mit einer RA kann aktuell nur grob anhand echokardiographischer Daten eingeschätzt werden und rangiert je nach Studie zwischen 0,8 und 21-27,5% [57].

**Pulmonale Manifestation der rheumatoiden Arthritis**

- Parenchymal
  - Interstitielle Lungenerkrankung
- Erkrankungen der Pleura
  - Pneumothorax
  - Pleuraerguss
  - Bronchopleurale Fisteln
  - „Air trapping“ Syndrom
- Atemwegsobstruktion
  - Cricoarytenoide Arthritis
  - Bronchiektasien
  - Follikuläre Bronchiolitis
  - Obliterative Bronchiolitis
- Knoten
  - Rheumaknoten
  - Caplansyndrom
- Gefäßerkrankungen
  - Rheumatoide Vaskulitis
  - Pulmonale Hypertonie
- Andere
  - Medikamententoxizität
  - Infektionen
  - Thromboembolische Erkrankungen
  - Malignität

**Abbildung 7 - Pulmonale Manifestation der rheumatoiden Arthritis nach Shaw et al. [56]**

Die durchgeführte Literaturanalyse macht deutlich, dass in der Klasse 1 „Pulmonale Arterielle Hypertonie, PAH“ eine Vielzahl von Krankheitsentitäten mit einem gemeinsamen pathophysiologischen Marker „gestörte pulmonale Zirkulation“ zusammengefasst werden. Dies trifft auch für die Gruppe der „PAH assoziiert mit Kollagenosen“ zu. Wie bereits angemerkt, soll diese Gruppe von Erkrankungen in der weiteren Arbeit eine besondere Betrachtung erfahren. Aus der Literatur wurde deutlich, dass häufig das Vorliegen einer PH (bzw. PAH) die Prognose der Erkrankungen verschlechtert.

# 2 Fragestellung

Anhand der deskriptiven Auswertung der gesamten Untersuchungsdaten von Patienten mit zugrundeliegender Kollagenose/rheumatoider Arthritis aus einer universitären Spezialambulanz sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Existieren Unterschiede bei den funktionellen Daten der Patienten, welche nach hämodynamischen Kriterien in drei Gruppen aufgeteilt wurden

- Gruppe 1 – Patienten mit einem mPAP ≤ 20 mmHg
- Gruppe 2 – Patienten mit einem mPAP > 20mmHg und < 25 mmHg
- Gruppe 3 – Patienten mit einem mPAP ≥ 25 mmHg?

2. Existieren Unterschiede bei den funktionellen Daten der Patienten aus folgenden Subgruppen

- Gruppe 3/I – Patienten mit einem PCWP-Wert von ≤ 15 mmHg
- Gruppe 3/II – Patienten mit einem PCWP-Wert von > 15 mmHg?

3. Haben die erhobenen funktionellen Daten eine prognostische Bedeutung für das Überleben aller Patienten mit zugrundeliegender Kollagenose/rheumatoider Arthritis?

# 3 Methodik

## 3.1 Patientencharakteristik

Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse der Daten von Patienten, die mit einer Kollagenose oder rheumatoiden Arthritis in der pulmonologischen Spezialambulanz der Klinik für Innere Medizin der Universitätsmedizin Greifswald im Zeitraum 2002-2014 vorgestellt wurden.

Die Identifizierung der Patienten erfolgte aus der „PH-Datenbank-HGW“. Es wurden im ersten Schritt 83 Patienten herausgesucht, die als diagnostizierte Grunderkrankung eine Kollagenose oder rheumatoide Arthritis hatten und zur Abklärung einer pulmonalen Symptomatik vorstellig wurden.

Von diesen erhielten im Verlauf der Diagnostik 69 (83 %) zur Abklärung der Symptomatik, bei Verdacht auf einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck, eine Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter (RHK).

Bei 65 Patienten konnte in der RHK-Untersuchung ein mPAP bestimmt werden.

Hierbei wiesen 32 Patienten einen mPAP ≥ 25 mmHg auf, so dass die Diagnose einer PH gestellt werden konnte. Von diesen 32 Patienten zeigten 25 zusätzlich zu dem mPAP ≥ 25 mmHg einen PCWP mit Werten ≤ 15 mmHg und einen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von ≥ 3 WU, so dass eine PAH diagnostiziert werden konnte.

Im Rahmen der univariaten und multivariablen Datenverwertung hinsichtlich prognostischer Kriterien wurden lediglich die 69 Patienten mit RHK untersucht.

## 3.2 Datenerhebung

Zu Beginn der Datenerhebung wurden die oben genannten Datenbanken nach Patienten durchsucht, die als diagnostizierte Grunderkrankung eine Kollagenose oder eine rheumatoide Arthritis hatten.

Die Patienten wurden schriftlich kontaktiert und bezüglich der Datenerfassung um Einwilligung gebeten. Eine schriftliche Einwilligung der Patienten in die Datenerhebung liegt vor.

In einem nächsten Schritt wurden alle vorliegenden RHK dokumentiert bzw. die extern durchgeführten RHK erfasst. Somit war dann die Gruppenzuordnung entsprechend der Fragestellung möglich.

Der RHK galt als Zeitpunkt „Erstuntersuchung“, wobei dieser Zeitpunkt für die Patienten ohne RHK durch die erste Vorstellung in der Spezialambulanz definiert wurde.

Für diesen Zeitpunkt wurden folgende anamnestische und funktionelle Daten gesammelt:

- Arztbrief mit zugrundeliegenden Diagnosen und der aktuellen Therapie
- Befund des 6-Minuten-Gehtests
- Befund der transthorakalen Echokardiographie
- Laborergebnisse
- Befund der Lungenfunktionsuntersuchung
- Befund der Spiroergometrie
- Befunde des RHK, sofern vorliegend.

Die Daten wurden aus den digitalisierten Dokumenten und bei älteren Akten aus den archivierten Patientenakten erfasst und dann manuell in eine anonymisierte Tabelle (Excel-Format) übertragen. Hierfür wurde jedem Patienten eine Nummer zugeordnet, die weitere Datenverarbeitung erfolgte nur noch in anonymisierter Form.

Nach Abschluss der Übertragung aller Daten erfolgte eine deskriptive Analyse.

Damit für alle erfassten Patienten mindestens ein Follow-up von 6 Monaten gewährleistet werden konnte, wurde der 30. Juni 2015 als „Endzeitpunkt“ der Beobachtung definiert. Zu

diesem Zeitpunkt wurde der Status der Patienten (als lebend, verstorben, lost of follow-up) erhoben.

Diese Untersuchung stellt ein Teilprojekt einer multizentrischen Studie mehrerer deutscher Zentren dar und für die Durchführung liegt eine positive Stellungnahme der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald vor (Reg.-Nr. 043/13a, Studienprotokoll und Amendment vom 15.05.2015).

## 3.3 Untersuchungsmethoden

Es wurden Untersuchungsergebnisse aus sechs verschiedenen Untersuchungen betrachtet.

### 3.3.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Laut den aktuellen Leitlinien ist die Durchführung einer RHK-Untersuchung und damit eine Messung des mPAP unter Ruhebedingungen notwendig, um die Diagnose pulmonale Hypertonie stellen zu können [3][58]. Die Methodik des RHK sowie die Bewertung der erhobenen Befunde sind umfassend publiziert [59]. Daher hier nur in Kürze eine Darstellung.

Hierfür wird ein Swan-Ganz-Katheter über einen zentralvenösen Zugang durch den rechten Herzvorhof und die rechte Herzkammer in den Pulmonalarterienstamm vorgeschoben.

In der Regel wird hierfür ein Zugang über die Vena femoralis oder die Vena jugularis gewählt, anschließend wird der Katheter über einen geöffneten Ballon mit dem Blutstrom in den rechten Vorhof und Ventrikel und die Pulmonalarterie eingeschwemmt (Einschwemmkatheter) [60].

Einige Parameter sollten bei einer RHK-Untersuchung immer bestimmt werden. Hierzu gehören der rechtsatriale Druck (entspricht dem zentralvenösen Druck), der pulmonalarterielle Druck (mittlerer, systolisch und diastolisch), der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck, das Herzzeitvolumen (mittels Thermodilution oder Fick-Prinzip) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung [5].

Die bei unseren Analysen untersuchten Parameter sind in Tabelle A1 im Anhang dargestellt.

Für die Bestimmung des Herzzeitvolumens stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Häufig ist das indirekte Ficksche Prinzip, bei dem anhand eines Tabellenwerkes die Sauerstoffaufnahme des Patienten bestimmt und mit der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz verrechnet wird [61].

Hierzu dient folgende Formel:

$$HZV = VO_2/AVDO_2$$

Aufgrund der Ungenauigkeit dieser Methode wird in einigen Zentren gerne auf das direkte Ficksche Prinzip zurückgegriffen, bei dem die Sauerstoffaufnahme direkt aus dem Blut gemessen wird. Anschließend erfolgt die Berechnung nach obiger Formel [61].

Die Bestimmung mittels Thermodilution erfolgt unter Einspeisung von unter 10°C kalter, isotonischer Kochsalzlösung über den Katheter. Mittels einer Thermodilutionskurve wird an einer distal gelegenen Stelle die Temperaturveränderung des vorbeiströmenden Blutes aufgezeichnet und so das Herzzeitvolumen (HZV) berechnet [62]. Diese Technik wird aktuell als bevorzugte Variante empfohlen [59].

Wir haben bei unseren Untersuchungen häufig das direkte Ficksche Prinzip zur HZV-Bestimmung genutzt. Hierzu haben wir die $O_2$-Aufnahme mittels eines CPET-Gerätes während des RHK dokumentiert (SentrySuite, Fa. Viasys).

### 3.3.2 Spiroergometrie

Mit Hilfe der Spiroergometrie können insbesondere der Verlauf und der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie beurteilt werden. Außerdem bietet sie häufig Hinweise auf die Ätiologie der Erkrankung. [63]

Für die Untersuchung wird dem Patienten ein

- 12-Kanal-EKG,
- eine Atemmaske,
- eine Blutdruckmanschette und ein
- Sättigungsmessgerät angelegt.

Für unsere Untersuchung wurde das modifizierte Jones Protokoll verwendet, welches nach einer dreiminütigen Ruhephase jede Minute um 16 Watt die Last steigert. Die Methodik der Datenerhebung ist umfassend [64][65][66] und die von uns dokumentierten Daten sind in Tabelle A2 im Anhang zusammenfassend dargestellt.

### 3.3.3 Lungenfunktionsdiagnostik

Für die Beurteilung der Lungenfunktion stehen im Allgemeinen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Die gängigsten Untersuchungen sind die Spirometrie und die Ganzkörperplethysmographie, des Weiteren gibt es Untersuchungen, die für speziellere Fragestellungen Zusatzinformationen liefern können.

Die Spirometrie ist eine standardisierte Messmethode der forcierten Exspiration in einen „Spirometer“, der die Strömung messen und daraus Atemvolumina und Stromstärken berechnen kann [67].

Die einfache Spirometrie ist im klinischen Alltag gut verfügbar, sie liefert jedoch nicht alle Informationen, die zur genauen Abgrenzung pulmonaler Erkrankungen gegeneinander nötig sind [68]. Diese Werte lassen sich jedoch mit der Ganzkörperplethysmographie bestimmen, welche den zusätzlichen Vorteil hat, dass sie weniger von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist als die konventionelle Spirometrie [69].

Die Lungenfunktionsuntersuchungen wurden nach den geltenden Empfehlungen durchgeführt [70][71] und die von uns verwendeten Daten sind tabellarisch zusammengefasst (Tabelle A3, Anhang).

### 3.3.4 Transthorakale Echokardiographie

Die Echokardiographie spielt insbesondere für die klinische Detektion einer PH eine essentielle Rolle, da sie eine günstige und reproduzierbare Methode darstellt, auch wenn für die endgültige Diagnose einer PH die PAP-Messung der Echokardiographie nach den Leitlinien nicht ausreicht [5] [72].

Bei der Echokardiographie wird mittels eines dopplersonographischen Verfahrens eine Messung der hämodynamischen Parameter und Längenmessungen innerhalb der Herzhöhlen vorgenommen. Insbesondere der systolische ΔPmax dient hierbei zur Abschätzung einer Druckerhöhung im pulmonalarteriellen System. Die Bestimmung basiert auf der Messung der Regurgitationsgeschwindigkeit aus der Trikuspidalklappe [73]. Aus diesem Grund ist eine Bestimmung auch nur bei vorliegender Trikuspidalklappeninsuffizienz möglich.

Mittels der Regurgitationsgeschwindigkeit kann anhand der Bernoulli-Gleichung

$$\Delta P = 4 \times V_{max}^2$$

der Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel bestimmt werden [73].

Zur genauen Abschätzung des mPAP zeigte sich die Echokardiographie im Vergleich zur RHK-Untersuchung jedoch ungenauer und kann somit nicht zur endgültigen Diagnosestellung herangezogen werden [73][74][75].

Abbildung 8 listet weitere Werte auf, die Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie liefern können.

Die für unsere Untersuchung erhobenen Befunde sind in Tabelle A4 im Anhang dokumentiert.

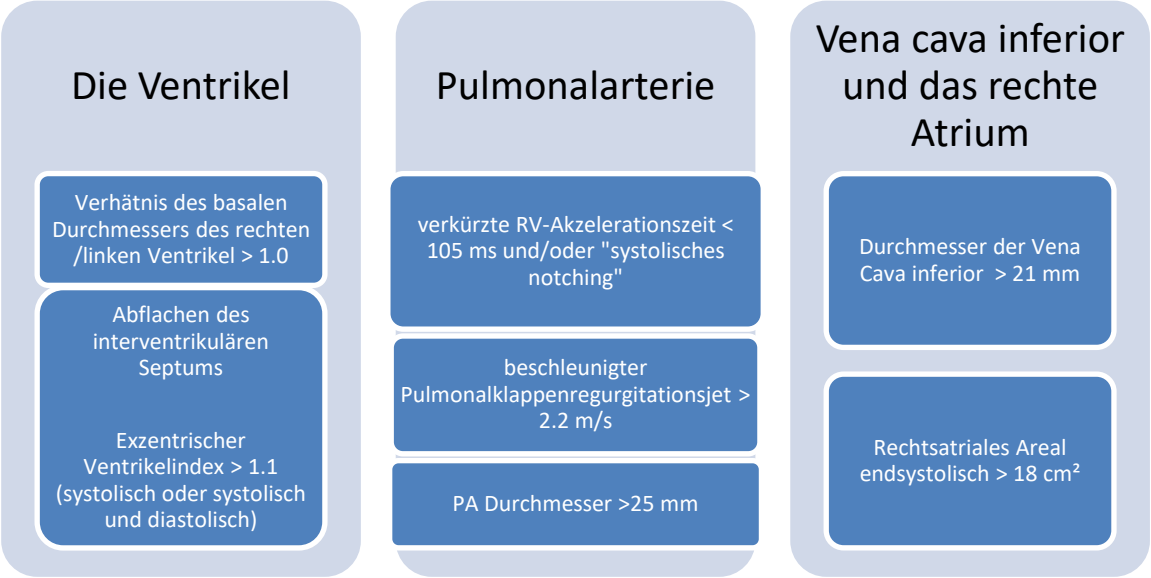


**Abbildung 8 - Echokardiographische Hinweise für einen Pulmonalen Hypertonus [7] [5]**

### 3.3.5 Laborparameter aus dem Blut

Für die deskriptive Beschreibung der Patienten haben wir zudem die verfügbaren Daten aus der Labordiagnostik zusammengetragen (Tabelle A5, Anhang). Um Datenverluste zu vermeiden, wurden Parameter in allen dokumentierten Einheiten erhoben und gegebenenfalls umgerechnet. Zur übersichtlichen Darstellung wurde anschließend die gebräuchlichste Einheit ausgewählt.

### 3.3.6 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest stellt, ebenso wie die Spiroergometrie, eine leicht zugängliche, günstige und nichtinvasive Methode zur Beurteilung der jeweiligen Patienten-leistungsfähigkeit dar. Insbesondere in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie ist er ein wichtiges Werkzeug, da die Belastungsintoleranz eines der Hauptsymptome darstellt und für den Patienten häufig besonders einschränkend ist.

Im Rahmen der standardisiert durchgeführten Untersuchung wird der Patient dazu angehalten, eine möglichst lange Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten zu absolvieren. Diese wird anhand vorgegebener Markierungen erhoben und dient zum Vergleich gegenüber Normwerten und Vorwerten [76].

## 3.4 Statistische Analyse

Die dokumentierten anamnestischen, klinischen und funktionellen Daten der Patienten wurden in eine Excel-Tabelle überführt. Zur Beschreibung der Patienten wurden stetige Daten als Median mit dem 1. und 3. Quartil angegeben und die Nominaldaten in ihrer Anzahl und in Prozenten.

Die Patienten, bei denen ein mPAP bestimmt wurde, wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 1. Gruppe mPAP ≤ 20 mmHg, 2. Gruppe mPAP > 20mmHg und < 25 mmHg und 3. Gruppe mPAP ≥ 25 mmHg. Diese Gruppen wurden sowohl mittels der Basisdaten miteinander global durch Mann-Whitney-U-Tests als auch post-hoc verglichen. Für die Post-hoc-Tests erfolgte die Korrektur des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni.

Als Endpunkt wurde der Tod der Patienten definiert. Mittels der Basisdaten wurde die Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Diese hatte zum Ziel mögliche Zusammenhänge zwischen den Variablen und dem Endpunkt abschätzen zu können. Für die multivariable Analyse wurde zunächst die Kollinearität geprüft.

Die Abhängigkeit der Parameter untereinander wurde durch Korrelationsanalysen untersucht. Zwei Parameter wurden dabei als abhängig deklariert, wenn der Korrelations-koeffizient nach Spearman +/- 0,6 war. Der Parameter mit dem höheren $\chi 2$-Wert der univariaten Cox-Regression wurde weiter berücksichtigt. Es erfolgte eine Reduktion mittels der schrittweisen Methode für alle Parameter, die als unabhängig angenommen und ins Model aufgenommen wurden.

Für den prognostisch relevanten Parameter „mPAP“ haben wir einen statistisch optimalen Cut-off Wert nach dem Youden-Index bestimmt und für diesen dann die ROC-(Receiver-Operating-Characteristics) Kurven mit der Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. In dieser ROC-Analyse sind alle Patienten enthalten, für die es eine 3-jährige Nachbeobachtung (Vitalstatus) nach der RHK-Untersuchung gab.

Für den statistisch optimalen mPAP und für den aktuell definierten Grenzwert (mPAP ≥ 25 mmHg) wurden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier erstellt sowie kumulative Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet.

Ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant erachtet. Für die Vergleiche der Gruppen 1,2 und 3 untereinander ist eine Signifikanz ab p <0,017 gegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 3.5 Methodenkritik

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte höchst sorgfältig und wurde durch regelmäßige Kontrollen durch eine zweite Person, in den meisten Fällen den Betreuer, abgesichert.

Die statistische Auswertung erfolgte unter fachkundiger Beratung und Kontrolle durch eine erfahrene Statistikerin.

Auch die Datenerhebung und -verarbeitung erfolgte durch geschultes Personal und unter Verwendung von standardisierten Protokollen. Für die Auswertung wurden die nach aktuellem Wissensstand geltenden Normwerte verwendet bzw. die aktuellen Studien in der Diskussion aufgegriffen und analysiert.

Durch den retrospektiven Ansatz sowie den Bezug auf klinische Routinedaten konnten folgerichtig nicht von allen Patienten vollständige Daten erhoben werden.

Durch den retrospektiven Studienaufbau kann eine Stichprobenverzerrung, im Gegensatz zu Studien mit randomisierten Versuchsgruppen, nicht ausgeschlossen werden. Hierbei muss betont werden, dass es nicht Absicht dieser Arbeit ist, kausale Zusammenhänge zu beweisen, sondern vielmehr mögliche Kausalzusammenhänge aufzudecken. Die Zahl von lediglich 83 Patienten (bzw. 69 Patienten mit RHK) ist zudem sehr gering für globale Aussagen.

Diese Zahl wird noch weiter verkleinert durch den Vergleich der Untergruppen miteinander. Die verbleibende Anzahl an Patienten und Events liefert damit Potenzial für Über- aber auch Unterschätzung der zu analysierenden Parameter.

Trotz ausführlicher Plausibilitätsprüfungen, der Kontrolle durch die Statistikerin und den Betreuer und sorgfältiger Kontrollen durch die Autorin selbst bleibt natürlich auch ein Restrisiko durch Übertragungsfehler und Verzerrungsfehler wie die Selektionsbias und die Detektionsbias.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Deskriptive Statistik

### 4.1.1 Patientencharakteristika

In der Studie wurden die Daten von 70 Frauen und 13 Männern erfasst, die an einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen oder an einer rheumatoide Arthritis litten. Hierbei lag bei 15 Patienten ein CREST-Syndrom, bei 13 Patienten ein Lupus erythematodes, bei 24 Patienten eine systemische Sklerose, bei 11 Patienten eine rheumatoide Arthritis, bei 4 Patienten ein Jo-1-Syndrom und bei 16 Patienten eine Mischkollagenose vor (Abbildung 9).

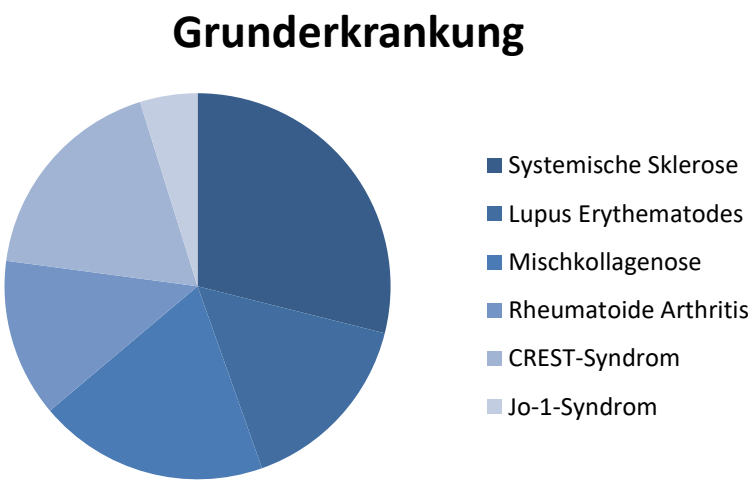


**Abbildung 9 - Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen**

In der Dokumentation der Nebendiagnosen zeigte sich bei 60,24% ein arterieller Hypertonus, bei 16,87% ein vorbestehendes Vorhofflimmern, bei 22,89% eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder ein Z.n. stattgehabter transitorischer ischämischer Attacke (TIA)/Schlaganfall.

An vorbestehenden pulmonalen Erkrankungen wurden in 3,61% eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) beschrieben, in ebenfalls 3,61% ein Asthma bronchiale und in 16,87% wurde vorher eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert. 4,82% hatten zuvor eine Lungenarterienembolie erlitten und 3,61% litten an einer Schlafapnoe, wobei hier nicht zwischen der peripheren oder zentralen Variante unterschieden wurde. Bei 7 Patienten wurde in der Vorgeschichte ein Malignom beschrieben.

In Bezug auf andere Organe wiesen 18,07% eine Niereninsuffizienz, 12,05% einen Diabetes Mellitus und 14,46% eine Dyslipoproteinämie auf. Schilddrüsenerkrankungen mit einer funktionellen Über- oder Unterfunktion konnten bei 16,87% gefunden werden (Abbildung 10).

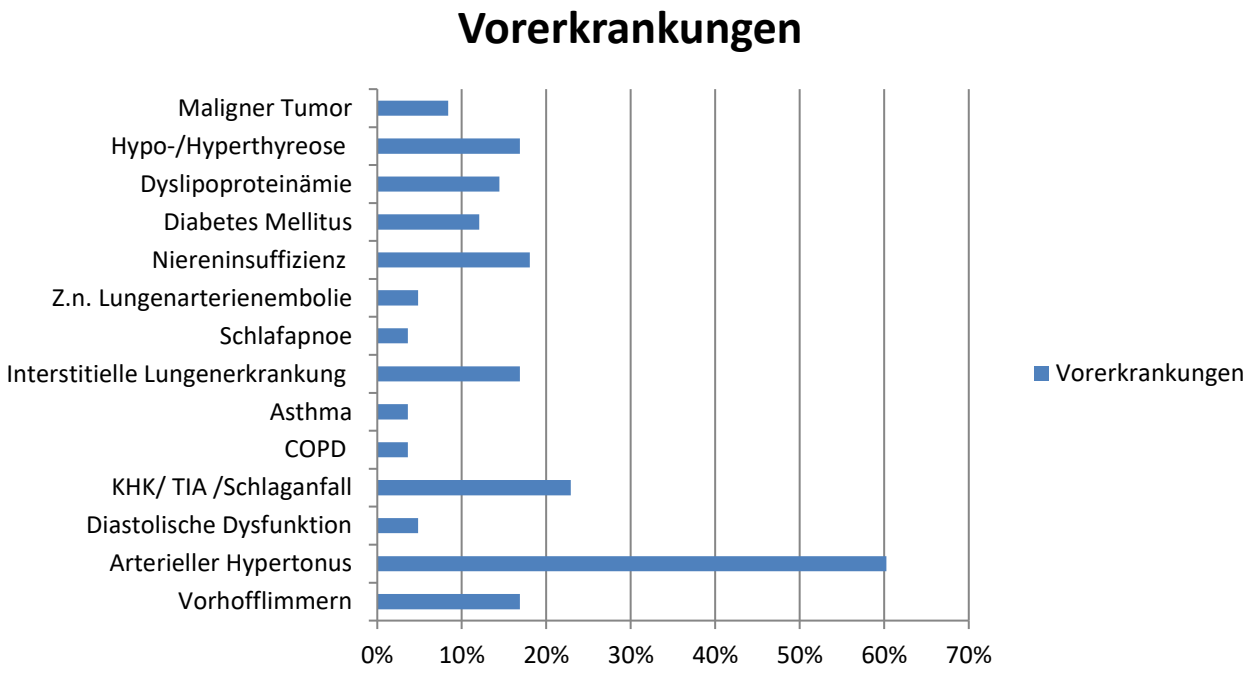


**Abbildung 10 - Häufigkeit der Vorerkrankungen**

Von den untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 7 Patienten aktive Raucher, 69 Patienten hatten nie geraucht, 5 Patienten waren ehemalige Raucher. Von 2 Patienten konnte kein Status erhoben werden.

Die Patienten konnten, in Hinblick auf ihre Komorbiditäten, anhand des Charlson-Index klassifiziert werden. 26,51% wiesen einen Index von 1, 44,58% einen Index von 2, 18,07% einen Index von 3 und 8,43% einen Index von 4 auf. Auf die Klassen 5 und 6 entfiel mit jeweils 1,2% nur 1 Patient.

In Hinblick auf die pulmonale Symptomatik konnten die Patienten im Rahmen der funktionellen NYHA-Klassifikation beurteilt werden (siehe Abbildung 11). Hier zeigten 40,24% entsprechend der Stufe 2 eine leichte Einschränkung der Belastbarkeit, 56,10% beklagten eine starke Einschränkung der Belastbarkeit in der Stufe 3 und 3,66% beschrieben entsprechend der Stufe 4 eine Symptomatik auch in Ruhe.

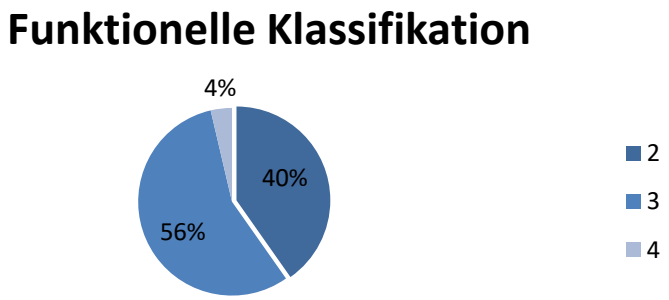


**Abbildung 11 - Häufigkeitsverteilung Funktionelle Klassifikation in der Gesamtgruppe**

### 4.1.2 6-Minuten-Gehtest

Es konnten insgesamt von 27 Patienten Daten aus dem 6-Minuten-Gehtest gesammelt werden. Diese erreichten im Median eine Gehstrecke von 312m (Q1;Q3 267-410).

### 4.1.3 Lungenfunktion

Es konnten von 82 Patienten Ergebnisse einer Lungenfunktionsuntersuchung erhoben werden (Tabelle A6, Anhang).

Der Tiffeneau-Index ($FEV_1$/FVC) lag im Median bei 81%. Unter dem pathologischen Grenzwert von 70 % lagen insgesamt 10 % der Patienten und wiesen damit einen Hinweis auf eine obstruktive Ventilationsstörung auf.

Eine restriktive Ventilationsstörung (definiert als TLC < 80 % der Norm) lag bei 30 % der Patienten vor.

Eine Diffusionsstörung (definiert als TLCO < 80 % der Norm) lag bei 85 % der Patienten vor, wobei N = 16, d.h. 29% eine leichte (60% ≤ TLCO < 80 % der Norm), N = 15, d.h. 27% eine mittlere (40% ≤ TLCO < 60 % der Norm) und N = 25, d.h. 45 % eine schwere (TLCO < 40 % der Norm) Einschränkung aufwiesen.

Tabelle 4 zeigt die wichtigsten Daten der einzelnen Gruppen, die nach mPAP eingeteilt wurden im Vergleich. In Tabelle A7 im Anhang wurden alle übrigen Lungenfunktionswerte der Gruppen 1-3 aufgelistet.

**Tabelle 4 - Lungenfunktionsdaten der einzelnen Gruppen nach mPAP**

| | Gruppe 1 (mPAP ≤ 20) | Gruppe 2 (20 < mPAP < 25) | Gruppe 3 (mPAP ≥ 25) | p-Wert |
|---|---|---|---|---|
| FEV1/FVC < 70% | 7,7% (2 von 26 Patienten) | 28,6% (2 von 7 Patienten) | 12,5% (4 von 32 Patienten) | 0,290 |
| TLC < 80% | 23,1% (6 von 26 Patienten) | 42,9% (3 von 7 Patienten) | 45,2% (14 von 31 Patienten) | 0,215 |
| TLCO < 80% | 90,0% (18 von 20 Patienten) | 100% | 95,7% (22 von 23 Patienten) | 0,742 |

### 4.1.4 Spiroergometrie

Tabelle A8 im Anhang zeigt die spiroergometrischen Daten der Patienten. Dabei wird deutlich, dass die Mehrzahl der Patienten eine mindestens leichtgradige Einschränkung der kardiopulmonalen Belastbarkeit ($VO_2$ peak im Median 64 %) aufweisen.

Bei dem Vergleich der aufgrund hämodynamischer Kriterien gebildeter Untergruppen (Tabellen A9+A10, Anhang) wird Folgendes deutlich:

Die Belastungsparameter (Dauer der Belastung, Wattleistung, $VO_2$ an AT, $VO_2$ peak) sind alle in Gruppe 1 im Median signifikant höher als in Gruppe 3. Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen 1 und 2. Jedoch zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe 2 und 3 bei diesen Parametern.

Die Atemeffizienz (dargestellt als $VE/VCO_2$ bzw. als $EqCO_2$ an AT bzw. min) zeigt vergleichbare Werte in den Gruppen 1 und 2, jedoch signifikante Unterschiede der Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 3.

Die $PETCO_2$ Werte an bestimmten Messpunkten unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen 1 und 2 im Vergleich zur Gruppe 3. Dagegen sind die Werte des $PaO_2$ und der $AaDO_2$ lediglich zwischen der Gruppen 1 und 3 signifikant unterschiedlich.

Bei Betrachtung der ventilatorischen Parameter bzw. des Blutdruckverhaltens zeigen sich zwischen den Gruppen kaum signifikante Unterschiede.

Die Subgruppenanalyse der Gruppe 3 hinsichtlich der spiroergometrischen Variablen ist in Tabelle A11 im Anhang aufgeführt.

### 4.1.5 Echokardiographie

Es konnten von 83 Patienten echokardiographische Befunde gesammelt werden. Bei 13 (16 %) Patienten konnte ein funktionell nicht bedeutsamer Perikarderguss dargestellt werden. Bei 71 (85 %) Patienten konnte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion anhand der Unterlagen erhoben werden, welche bei 94 % der Patienten im Normbereich (d.h. > 50 %) lag. Bei fast 70% der Patienten konnte eine Trikuspidalklappen-Insuffizienz nachgewiesen werden.

Die zusätzlich erfassten echokardiografischen Befunde sind in Tabelle A12 im Anhang dargestellt.

Tabelle A13+14 (Anhang) stellen die echokardiografischen Daten für die unterschiedlichen Gruppen der Patienten dar.

Dabei wird deutlich, dass signifikante Unterschiede lediglich für die TAPSE (Gruppe 3 lag hier mit 19,5 mm signifikant unter dem Median von 25 mm in Gruppe 1 und 24 mm in Gruppe 2) und den Gradienten an der Trikuspidalklappe (sysΔPmax) vorliegen. Während der Gradient in den Gruppen 1 und 2 vergleichbar war, zeigte die Gruppe 3 mit einem Wert von 71 mmHg einen signifikanten Unterschied.

Das Auftreten eines Perikardergusses war signifikant in der Gruppe 3 erhöht, hier zeigten 1/3 der Fälle einen solchen Befund.

Die vergleichende Darstellung der echokardiografischen Befunde in den Subgruppen der Gruppe 3 wird in Tabelle A15 im Anhang ausgewiesen.

### 4.1.6 Hämodynamik

69 Patienten erhielten zur Abklärung ihrer Symptomatik eine Rechtsherzkatheter-untersuchung. Das Alter der Patienten betrug im Median 68 Jahre.

Die detaillierten Daten sind in Tabelle A16 im Anhang zu finden.

Die anhand des mPAP gebildeten Gruppen 1-3 unterscheiden sich signifikant u.a. in folgenden hämodynamischen Parametern (Tabelle A17+18, Anhang):

- im rechtsatrialen Druck (als ZVD erfasst), wobei dieser in der Gruppe 3 gegenüber der Gruppe 1 signifikant erhöht war;

- im pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) und dem mPAP welche in der Gruppe 3 signifikant gegenüber beiden anderen Gruppen erhöht waren;

- in der art$SO_2$, dem art$pO_2$, der Av$DO_2$ und der ven$SO_2$, wobei diese Werte sich jeweils zwischen der Gruppe 1 und 3 signifikant unterschieden;

- im Schlagvolumen (SV) und TPG-Wert wobei sich diese Werte zwischen der Gruppe 1 und 2 gegenüber der Gruppe 3 signifikant unterschieden.

Die Subgruppenanalyse (nach dem PCWP) der Gruppe 3 ist in Tabelle A19 im Anhang dargestellt.

Dabei wurden 25 Patienten ermittelt, die einen PCWP-Wert von unter 15 mmHg aufwiesen und somit Hinweise auf eine präkapilläre Druckerhöhung (Gruppe 3/I), 7 Patienten standen diesen mit einem Druck > 15 mmHg gegenüber (Gruppe 3/II).

### 4.1.7 Labor

Tabelle A20 (Anhang) zeigt die Werte der Gesamtgruppe.

Bezüglich der glomerulären Filtrationsrate zeigten 22 Patienten eine uneingeschränkte Funktion mit über 60%, 11 zeigten eine verbliebene Funktion zwischen 30-59% und 2 Patienten zeigten eine deutliche Einschränkung mit 15-29% (Abbildung 12).

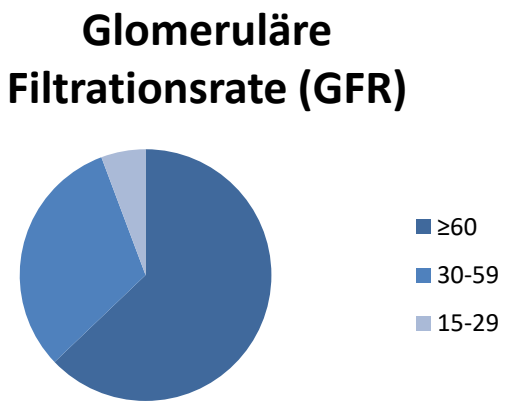


**Abbildung 12 - Verteilung der glomerulären Filtrationsrate**

Die Tabellen A21-23 im Anhang zeigen die erhobenen Laborwerte der Gruppen nach der Einteilung aufgrund des mPAP und des PCWP-Wertes. Der Kreatinin-Wert zeigt sich in der Gruppe 3 im Vergleich zur Gruppe 1 signifikant erhöht mit im Median 1,03 mg/dl gegenüber 0,81 mg/dl. Mit der Gruppe 2 zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied. Ebenso verhält sich auch der γGt-Wert.

Die Aspartataminotransferase zeigt sich mit 0,51 µkat/l in Gruppe 3 signifikant gegenüber Gruppe 1 mit 0,34 µkat/l und Gruppe 2 mit 0,29 µkat/l erhöht. Jedoch befinden sich alle Werte im Median im Normbereich.

## 4.2 Univariate Analyse

Die erhobenen Werte wurden mittels einer univariaten Analyse auf die prognostische Bedeutung für das Überleben getestet.

### 4.2.1 Patientencharakteristik

Hinsichtlich der Prognose in der Gesamtgruppe zeigten sowohl das Gewicht, der Body-Mass-Index, die 6-Minuten-Gehstrecke als auch die Funktionelle Klasse einen signifikanten Einfluss (Tabelle 5+6).

**Tabelle 5 - Univariate Analyse Stammdaten Gesamtgruppe**

| Parameter | HR (95% KI) | $X^2$ | p-Wert | N | Event |
|---|---|---|---|---|---|
| Gewicht [kg] | 0,95 (0,91; 0,99) | 6,07 | **0,014** | 65 | 18 |
| BMI [kg/m²] | 0,86 (0,75; 0,99) | 5,58 | **0,018** | 65 | 18 |
| 6MWT | 0,99 (0,99; 1,00) | 3,88 | **0,049** | 24 | 11 |

**Tabelle 6 - Univariate Analyse der funktionellen Klassifikation 3 und 4 mit Gruppe 2 als Referenzwert**

| Parameter | HR (95% KI) | $X^2$ | p-Wert | N | Event |
|---|---|---|---|---|---|
| NYHA Klasse 2 | | | | 64 | 18 |
| Klasse 3 | 1,01 (0,31; 3,31) | < 0,01 | 0,982 | 38 | 11 |
| Klasse 4 | 8,64 (1,83; 40,84) | 7,40 | **0,007** | 3 | 3 |

### 4.2.2 Hämodynamik

Von den hämodynamischen Parametern zeigten die in der Tabelle 7 aufgeführten Werte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Neben den systemischen und pulmonalen Druckwerten waren es u.a. der rechtsatriale Druck (als ZVD angegeben), die arterielle und gemischtvenöse Sättigung sowie der PVR.

**Tabelle 7 - Univariate Analyse Hämodynamik der Gesamtgruppe**

| Parameter | HR (95% KI) | $X^2$ | p-Wert | N | Event |
|---|---|---|---|---|---|
| mSAP | 0,94 (0,91; 0,98) | 11,36 | **0,001** | 65 | 18 |
| mPAP | 1,05 (1,03; 1,08) | 13,92 | **< 0,001** | 65 | 18 |
| ZVD | 1,14 (1,05; 1,23) | 8,47 | **0,004** | 65 | 18 |
| TPG | 1,05 (1,02; 1,07) | 11,09 | **0,001** | 65 | 18 |
| PVR | 1,14 (1,05; 1,23) | 9,36 | **0,002** | 61 | 16 |
| SAPs | 0,97 (0,95; 0,99) | 10,14 | **0,001** | 62 | 17 |
| PAPs | 1,03 (1,01; 1,05) | 11,39 | **0,001** | 63 | 17 |
| PAPd | 1,08 (1,04; 1,13) | 14,09 | **< 0,001** | 63 | 17 |
| $artpO_2$ | 0,94 (0,91; 0,98) | 11,12 | **0,001** | 53 | 14 |
| $artSO_2$ | 0,92 (0,88; 0,96) | 9,85 | **0,002** | 63 | 16 |
| $venSO_2$ | 0,94 (0,90; 0,97) | 9,31 | **0,002** | 64 | 17 |
| SV | 0,94 (0,90; 0,99) | 7,90 | **0,005** | 53 | 11 |

### 4.2.3 Lungenfunktion

Die in der Tabelle 8 aufgeführten lungenfunktionellen Werte hatten einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten. Neben statischen Volumenwerten (VC) waren es auch Parameter der Überblähung der Lunge (RV/TLC) und Diffusionswerte (TLCO- und KCO-Werte).

Von den exspiratorischen Flussvolumina zeigte die Einsekundenkapazität mit einer Hazard ratio von 0,25 und einem Signifikanzniveau von 0,001 den deutlichsten Einfluss auf das Überleben auf; aber auch die PEF-Werte, die MEF 75-Werte und der absolute MEF 50-Wert zeigten sich prognostisch relevant.

**Tabelle 8 - Univariate Analyse der Lungenfunktionsuntersuchung der Gesamtgruppe**

| Parameter | HR (95% KI) | $X^2$ | p-Wert | N | Event |
|---|---|---|---|---|---|
| VC | 0,36 (0,18; 0,71) | 10,21 | **0,001** | 65 | 18 |
| VC [%] | 0,97 (0,95; 0,99) | 8,56 | **0,003** | 65 | 18 |
| FVC | 0,40 (0,20; 0,78) | 8,30 | **0,004** | 65 | 18 |
| FVC [%] | 0,97 (0,95; 0,99) | 6,56 | **0,010** | 65 | 18 |
| $FEV_1$ | 0,25 (0,10; 0,63) | 10,40 | **0,001** | 65 | 18 |
| $FEV_1$ [%] | 0,97 (0,95; 0,99) | 7,32 | **0,007** | 65 | 18 |
| PEF | 0,61 (0,40; 0,93) | 6,59 | **0,010** | 60 | 17 |
| PEF [%] | 0,96 (0,93; 0,99) | 8,53 | **0,003** | 60 | 17 |
| MEF 75 | 0,65 (0,45; 0,93) | 6,02 | **0,014** | 58 | 16 |
| MEF 75 [%] | 0,97 (0,95; 0,99) | 7,18 | **0,007** | 58 | 16 |
| MEF 50 | 0,59 (0,35; 0,99) | 4,55 | **0,033** | 58 | 16 |
| RV/TLC | 1,07 (1,01; 1,13) | 4,64 | **0,031** | 63 | 17 |
| TLCO | 0,30 (0,15; 0,61) | 20,27 | **< 0,001** | 50 | 14 |
| TLCO [%] | 0,90 (0,85; 0,96) | 20,53 | **< 0,001** | 50 | 14 |
| KCO | 0,04 (0,00; 0,29) | 12,84 | **< 0,001** | 51 | 14 |
| KCO [%] | 0,96 (0,93; 0,98) | 11,73 | **0,001** | 51 | 14 |

### 4.2.4 Spiroergometrie

Bei der Analyse der spiroergometrischen Daten zeigten die in der Tabelle 9 aufgeführten Werte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Neben einer Reihe von Ruhewerten (u.a. Atemfrequenz, $petCO_2$-Wert) waren es insbesondere die Parameter der Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\ (an\ AT)}$, $VO_{2\ (max)}$) und Atemeffizienz

($VE/VCO_2$ slope, $EqCO_2$ an AT), die signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren. Während sich die Wattstufe an der anaeroben Schwelle nicht als unabhängiger Prognoseparameter darstellte, zeigte dafür die Wattstufe an der maximalen Sauerstoffaufnahme eine signifikante Aussagekraft für die weitere Prognose.

Im Rahmen der Blutgasanalysen zeigten sich sowohl ein erniedrigter Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck als auch eine $AaDO_2$ als prognosebeeinflussend.

**Tabelle 9 - Univariate Analyse Spiroergometrie Gesamtgruppe**

| Parameter | HR (95% KI) | $X^2$ | p-Wert | N | Event |
|---|---|---|---|---|---|
| Belastungsdauer | 0,99 (0,98; 1,00) | 12,94 | **< 0,001** | 61 | 16 |
| HF(Belastung) | 0,98 (0,96; 1,00) | 4,64 | **0,031** | 61 | 16 |
| RRsys (Belastung) | 0,96 (0,94; 0,98) | 14,90 | **< 0,001** | 55 | 14 |
| RRdia (Belastung) | 0,97 (0,94; 1,00) | 4,02 | **0,045** | 56 | 14 |
| AF (Ruhe) | 1,12 (1,01; 1,24) | 4,30 | **0,038** | 59 | 15 |
| $EqCO_2$ (Ruhe) | 1,08 (1,04; 1,12) | 11,61 | **0,001** | 60 | 16 |
| $EqCO_2$ (an AT) | 1,07 (1,03; 1,10) | 12,75 | **< 0,001** | 56 | 16 |
| $EqCO_2$ (min) | 1,09 (1,05; 1,13) | 18,02 | **< 0,001** | 60 | 16 |
| $PETCO_2$ (Ruhe) | 0,82 (0,75; 0,90) | 18,67 | **< 0,001** | 57 | 15 |
| $PETCO_2$ (an AT) | 0,88 (0,83; 0,94) | 17,33 | **< 0,001** | 55 | 15 |
| $PETCO_2$ (max) | 0,85 (0,79; 0,92) | 18,93 | **< 0,001** | 56 | 14 |
| $VE/VCO_2$ | 1,06 (1,03; 1,08) | 14,04 | **< 0,001** | 61 | 16 |
| $VO_2$ (Ruhe) [ml/min/kg] | 2,08 (1,16; 3,71) | 6,53 | **0,011** | 61 | 16 |
| $VO_2$ (an AT) | 0,99 (0,99; 1,00) | 13,57 | **< 0,001** | 56 | 15 |
| $VO_2$ (an AT) [%] | 0,94 (0,90; 0,97) | 13,29 | **< 0,001** | 56 | 15 |
| $VO_2$ (an AT) [ml/min/kg] | 0,67 (0,51; 0,89) | 7,93 | **0,005** | 56 | 15 |
| $VO_2$ (max) | 1,00 (0,99; 1,00) | 16,45 | **< 0,001** | 61 | 16 |
| $VO_2$ (max) [%] | 0,95 (0,92; 0,98) | 12,89 | **< 0,001** | 61 | 16 |
| $VO_2$ (max) [ml/min/kg] | 0,81 (0,71; 0,94) | 9,16 | **0,002** | 61 | 16 |
| VE (Ruhe) | 1,20 (1,04; 1,37) | 6,10 | **0,014** | 59 | 15 |
| Watt ($VO_2$max) | 0,95 (0,92; 0,98) | 14,41 | **< 0,001** | 61 | 16 |
| $SpO_2$ (Ruhe) | 0,77 (0,58; 1,01) | 3,85 | **0,050** | 25 | 6 |
| $PaCO_2$ | 0,84 (0,73; 0,95) | 7,55 | **0,006** | 45 | 9 |
| $PaO_2$ | 0,92 (0,84; 1,00) | 4,59 | **0,032** | 44 | 8 |
| $AadO_2$ | 1,07 (1,00; 1,13) | 4,58 | **0,032** | 41 | 7 |

### 4.2.5 Echokardiographie

Von den echokardiographischen Werten stellten sich die in der Tabelle 10 aufgezeigten mit signifikantem Einfluss auf die Prognose dar. Neben dem linksventrikulären Diameter (LVESD) und der Tapse, welche bei Abnahme eine schlechtere Prognose anzeigten, war es der rechtsventrikuläre Diameter (RVEDD), welcher bei Zunahme eine schlechtere Prognose anzeigte. Das Vorliegen eines Perikardergusses und ein erhöhter Druckgradient an der Trikuspidalklappe (sysΔPmax) wiesen zudem auf eine schlechtere Prognose hin.

Auch der RVEDD-Wert hatte hier eine prognostische Bedeutung, bei jedoch deutlich geringerer Datenmenge.

Tabelle 10 zeigt die statistisch signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse der Echokardiographieergebnisse für die Gesamtgruppe auf.

**Tabelle 10 - Univariate Analyse Echokardiographie Gesamtgruppe**

| Parameter | HR (95% KI) | $X^2$ | p-Wert | N | Event |
|---|---|---|---|---|---|
| LVESD | 0,91 (0,82; 1,00) | 4,24 | **0,039** | 35 | 9 |
| TAPSE | 0,86 (0,78; 0,95) | 9,11 | **0,003** | 54 | 14 |
| RVEDD [mm] | 1,09 (1,01; 1,17) | 5,17 | **0,023** | 26 | 9 |
| $sysΔP_{max}$ | 1,04 (1,01; 1,07) | 9,42 | **0,002** | 50 | 15 |
| Perikarderguss (Referenz „kein Perikarderguss“) | 3,39 (1,23; 9,36) | 5,56 | **0,018** | 60 | 17 |

### 4.2.6 Labor

Von den dokumentierten Laborwerten der Gesamtgruppe zeigte keiner eine prognostisch signifikante Bedeutung.

## 4.3 Multivariable Analyse

Zur Aufdeckung von Zusammenhängen und Abhängigkeitsstrukturen wurden die Werte weiter in einer multivariablen Analyse untersucht.

Entsprechend der klinischen Relevanz und aus den Ergebnissen der univariaten Analysen wurde eine Reihe von Daten für die multivariable Analyse ausgewählt. Es wurden u.a. untersucht: hämodynamische Werte (mPAP, mSAP, ZVD, ven$SO_2$, PVR), spiroergometrische Werte (Belastungsdauer, $VO_2$peak, VE/$VCO_2$ slope, Aa$DO_2$) und lungenfunktionelle Werte (TLCO, KCO, FEV1, VC und RV/TLC).

Anhand von verschiedenen Modellen wurde letztlich nur der mPAP (HR 1,03 (95 KI 1,01; 1,06), $X^2$ = 7,08, p = 0,008) als unabhängiger Prognoseparameter ermittelt.

## 4.4 ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristics)

In der ROC-Analyse konnte ein „optimaler“ Grenzwert von mPAP = 24 mmHg bestimmt werden. Dieser ist in Abbildung 13 dargestellt.

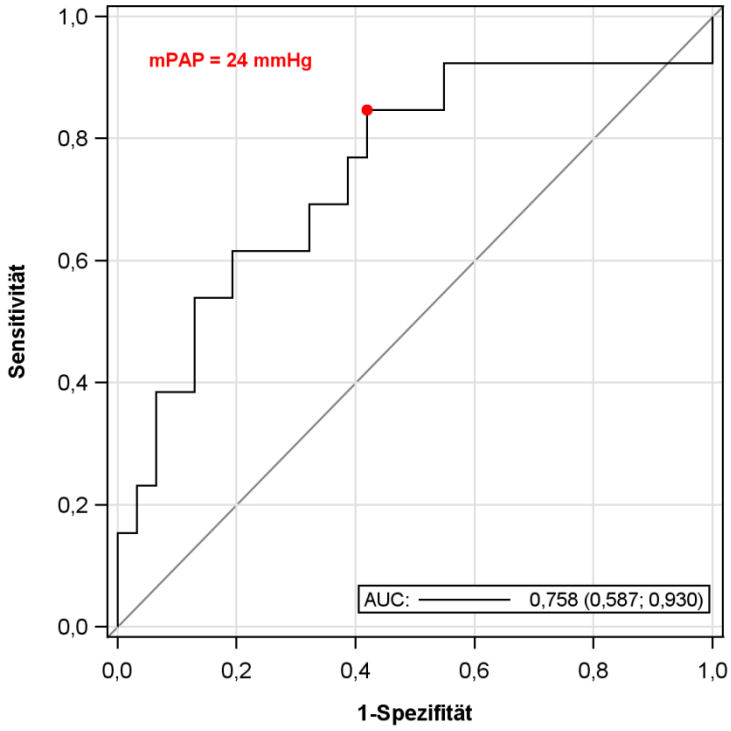


**Abbildung 13 - ROC-Analyse mPAP mit Grenzwert 24 mmHg**

AUC = area under the curve

## 4.5 Überlebenskurve nach Kaplan-Meyer

Die Betrachtung des Überlebens der Gesamtgruppe (Patienten mit durchgeführtem RHK, Abbildung 14) zeigt ein 5-Jahres-Überleben von 88 %.

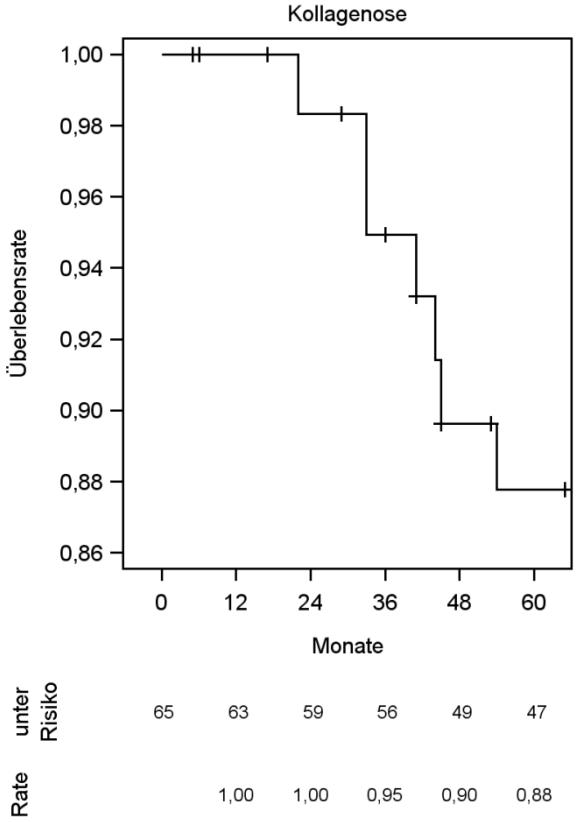


**Abbildung 14 - Überlebensrate der Gesamtgruppe (über 60 Monate)**

Das Überleben der Patienten in Abhängigkeit des berechneten „optimalen“ Grenzwertes von 24 mmHg für den mPAP ist in der Abbildung 15 dargestellt. Dabei wird deutlich, dass sich im Verlauf der Beobachtung schon nach wenigen Monaten ein geringeres Überleben der Patienten mit erhöhtem pulmonalarteriellen Mitteldruck zeigte. Die Aussage wird auch durch die Darstellung der Kurven mit einem mPAP von 25 mmHg unterstrichen (Abbildung 16).

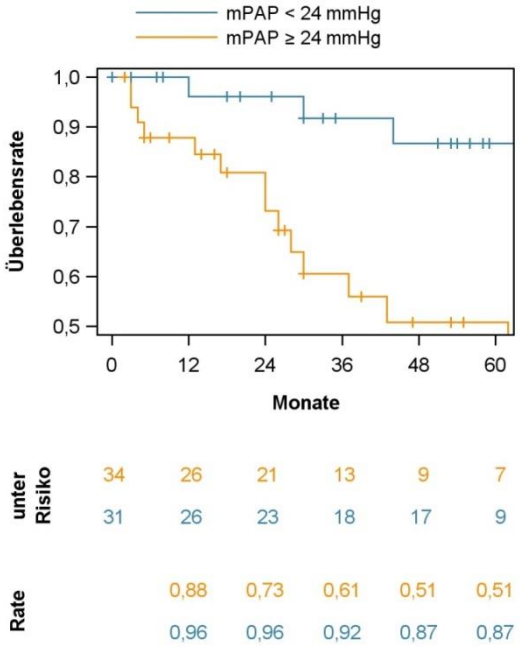


**Abbildung 15 - Kaplan-Meyer-Kurve für den Grenzwert mPAP 24 mmHg**

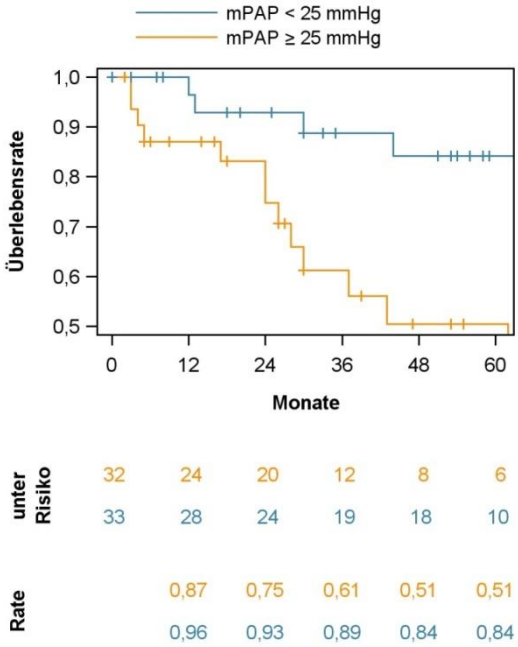


**Abbildung 16 - Kaplan-Meyer-Kurve für den Grenzwert mPAP 25 mmHg**

In der Abbildung 17 wird das Überleben der drei unterschiedlichen Patientengruppen aufgezeigt.

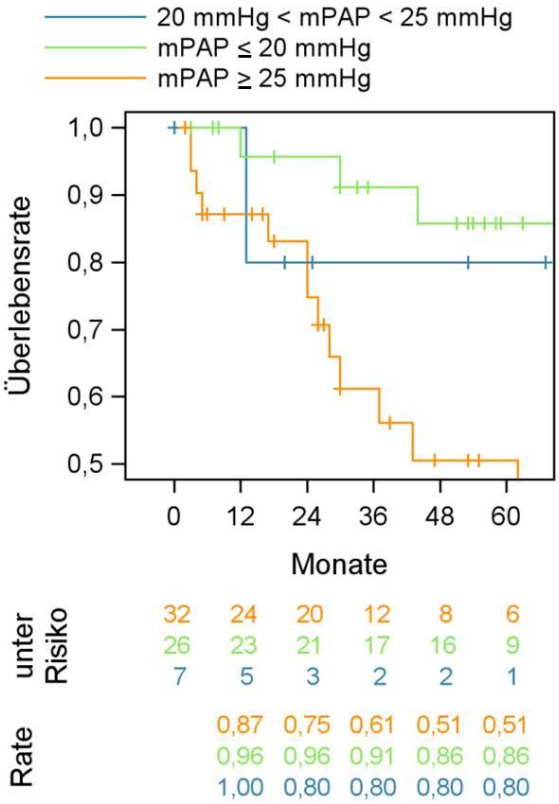


**Abbildung 17 - Überlebenskurven der drei Gruppen nach mPAP**

# 5 Diskussion

Aufgrund der großen Menge an gesammelten Daten, insbesondere im Rahmen der deskriptiven Statistik, ist es umso wichtiger, die signifikanten Abweichungen in Hinblick auf bereits vorliegende relevante Studien zu betrachten.

Hierbei gilt es nicht nur die Datenlage bezüglich möglicher Prognoseparameter für die PAH zu berücksichtigen. Vor allem sollten auch Studiendaten von Patienten mit zugrundeliegender Kollagenose/rheumatoider Arthritis vergleichend herangezogen werden.

Die PAH ist eine relevante Komplikation insbesondere bei der SSc und in diesem Kontext bereits vielfach beschrieben [77][78]. Auch für andere Grunderkrankungen des rheumatologischen Formenkreises scheint diese Komplikation mit einer deutlich erhöhten Mortalität zusammenzuhängen [79][80].

Vergleiche mit großen PH-Registern (u.a. REVEAL-Register in den USA) und internationalen Studien (u.a. DETECT-Studie, die Daten aus Nordamerika, Europa und Asien erfasste) wurden für eine Bewertung der eigenen Daten herangezogen [81][82].

Vergleichbare Studienpopulationen wurden in mehreren Ländern hinsichtlich prognostischer Faktoren und auf das Überleben analysiert.

Hierunter die folgenden Studien:

- in Australien durch Ngian et al. [83]
- in Japan durch Shirai et al. [84]
- in China durch Hao et al. [85]
- in Korea durch Kang et al. [86]
- in den USA durch Chung et al. [81]
- im Vereinigten Königreich durch Condliffe et al. [87]

und im Rahmen einer multizentrischen Studie in Deutschland von Dumitrescu et al. [88].

In unserer Datenerhebung wurden die Untersuchungen von insgesamt 83 Patienten betrachtet, die an einer Kollagenose/rheumatoiden Arthritis litten. Alle diese Patienten wiesen klinische Symptome auf, welche das Vorliegen einer PAH möglich erscheinen ließen.

Die nichtinvasive Diagnostik wurde bei 65 Patienten durch den RHK ergänzt. Bei 32 Patienten konnte mittels RHK eine PAH diagnostiziert werden, während bei 33 Patienten keine manifeste PH festgestellt werden konnte.

## 5.1 Datenauswertung

Der weibliche Patientenanteil innerhalb unserer Gesamtgruppe reiht sich mit 84,3% zwischen den Ergebnissen vergleichbarer Studien mit 82% (Condliffe et al.) und 92% ein [87]. In der Studie von Shirai et al. ist dieser sogar mit 100% vertreten [84].

Dies entspricht der allgemeinen Verteilung der meisten rheumatoiden Erkrankungen mit einem deutlichen Überschuss unter der weiblichen Bevölkerung, der für die unterschiedlichen Grunderkrankungen variiert zwischen einem 6-10:1 Verhältnis für den SLE und 5-14:1 für die SSc [29][89].

Unsere Patientengruppe unterschied sich in der klinischen Manifestation von der funktionellen Klasse der DETECT-Studie. Während in unserer Gruppe 40,24% einer Stufe 2 entsprachen, waren es in der DETECT-Studie 46%. Die Stufe 3 war bei uns mit 56,1% vertreten und in der Vergleichsstudie bei etwa 34,5%, während die Stufe 4 bei uns mit 3,66% gegenüber den 1,1% der anderen Studie etwas häufiger vertreten war.

Berücksichtigung muss dabei finden, dass sich unsere Studiengruppe im Vergleich zur DETECT-Studie vollständig aus symptomatischen Patienten zusammensetzte. Dies erklärt auch, warum in unserer Gruppe keine Funktionelle Klassifikation der Stufe 1 vertreten war, während in der DETECT-Studie 18,4% asymptomatisch waren [82].

Die Verteilung der schwereren klinischen Formen mit einer Klasse 3 oder 4, unterschied sich in unserer Gruppe mit 59,76% nicht wesentlich von der Studie von Hao et al. mit 56,6% [85]. Gegenüber den japanischen Patienten (Shirai et al.) mit 69% waren diese Schwereformen bei uns etwas seltener vertreten [84].

Diese Beobachtung ist damit zu vereinbaren, dass im Gegensatz zu dem chinesischen und japanischen Patientenkollektiv unsere Patienten zwar alle symptomatisch waren, aber nicht bei allen Patienten eine PAH nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 11 - Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankung in % in der Literatur**

| Kollagenose | Shirai et al. Japan [84] | Ngian et al. Australien [83] | Hao et al. China [85] | Condliffe et al. UK [87] | Chung et al. US [81] | Kang et al. Korea [86] | Eigene Patienten-gruppe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **CREST** | | | | | | | 18,07 |
| **Jo-1-Syndrom** | | | | | | | 4,82 |
| **Systemischer Lupus erythematodes** | 29 | 2,8 | 49 | 8 | 18,7 | 35 | 15,66 |
| **Undifferenzierte Kollagenose** | | 1,8 | 2 | 2 | | | |
| **Misch-kollagenosen** | 43 | 4,5 | | 8 | 8,8 | 5,7 | 19,27 |
| **Rheumatoide Arthritis** | | 2,8 | 3 | 3 | 4,8 | 12,6 | 13,25 |
| **Systemische Sklerose** | 29 | Limitiert 72,5 | 6 | 76 | 67,7 | 28,7 | 28,92 |
| | | Diffus 21,4 | | | | | |
| **Dermato-/Polymyositis** | | | | 1 | | | |
| **Takayasu Arteriitis** | | | 12 | | | | |
| **Primary Sjögren Syndrom** | | | 16 | 1 | | | |
| **Morbus Still des Erwachsenen** | | | 2 | | | | |
| **Overlap-Syndrom** | | | | | | 4 | |
| **Andere** | | | | | | 13,8 | |

Die häufigste zugrundeliegende Erkrankung aus dem rheumatoiden Formenkreis war in unserer Patientengruppe die systemische Sklerose. Die Verteilung unterschied sich in den Studienpopulationen auch untereinander deutlich.

Tabelle 11 zeigt die prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen in den Vergleichsstudien.

Beurteilung der Daten aus der Lungenfunktionsuntersuchung:

Unsere 32 Patienten mit nachgewiesener PAH zeigten in den Lungenfunktionswerten ähnliche Ergebnisse wie die Vergleichsgruppen.

So konnte eine prozentuale FVC von im Median 82,25% ermittelt werden, die nah an dem Vergleichswert von Hao et al. mit 82,9% liegt. [85] Bei Chung et al. lag dieser Wert bei 76% [81].

Vergleicht man diese Werte mit den Ergebnissen unserer Gesamtgruppe, so zeigt sich hier eine deutlich bessere Funktion von im Median 88,65%. Das lässt darauf schließen, dass die Patienten ohne nachgewiesenen PAH auch in der Lungenfunktion weniger Einschränkungen aufwiesen.

Diese Tendenz spiegelte sich auch in den übrigen Werten wider.

Die FEV1(%) der Gruppe 3 lag mit 80,15% im Median etwas höher als die der Vergleichsgruppe aus den USA bei Chung et al. mit 73,7% [81]. Bei diesen zugrundeliegenden Werten unterschieden sich auch die Tiffeneau-Werte der beiden Gruppen nicht nennenswert voneinander. Damit lässt sich zusätzlich eine relevante obstruktive Komponente in der Patientengruppe ausschließen.

In eben dieser Studie lag die TLC(%) bei einem Mittelwert von 82,7%, die TLCO(%) bei 44,9%. Die Vergleichswerte unserer Patienten mit PAH lagen im Median bei 85,9% und 35,5% [81].

Unsere Patienten mit einem erhöhten mPAP-Wert ≥ 25 mmHg erreichten also vergleichbare Werte mit den Patienten der amerikanischen Vergleichsgruppe, wiesen jedoch eine schlechtere Lungenfunktion auf als unser symptomatisches Gesamtkollektiv (FEV1(%) 87,15%, TLC(%) 93,8% und TLCO(%) 48,1%).

Beurteilung der Daten aus der Spiroergometrie-Untersuchung:

In der Auswertung der CPET-Daten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne PAH.

Insbesondere in den Parametern des Gasaustausches unterschieden sich die Werte auf hochsignifikantem Niveau und auch die Patienten mit einem grenzwertig erhöhtem mPAP (21-24 mmHg) zeigten für die $VO_2$max-Werte und die Pet$CO_2$-Werte signifikant abweichende

Werte gegenüber denen der Patienten mit PAH. Diese Tendenz stimmt mit den Daten aus der ähnlich zu unserem Studienaufbau aufgebauten Gruppe von Dumitrescu et al. zur spiroergometrischen Testung bei Patienten mit systemischer Sklerose überein [88].

Auch die Werte der am Gasaustausch beteiligten Parameter zeigten nur geringfügige Abweichungen von den Daten, die durch Dumitrescu et al. erhoben wurden ($VO_2$peak, $VO_2$ an AT, Eq$CO_2$AT, Eq$CO_2$min, PET$CO_2$max) [88].

Unsere Ergebnisse unterstützen damit weiter die Erkenntnis, dass die spiroergometrischen Parameter wichtige Hinweise auf das Vorhandensein einer PAH bei Patienten mit Kollagenosen/rheumatoider Arthritis liefern können. Im Gegensatz zu der vorbeschriebenen Arbeit scheint sich dies bei uns auch für andere Kollagenoseerkrankungen als die systemische Sklerose zu bestätigen.

<u>Beurteilung der Daten aus dem 6-Minuten-Gehtest:</u>

Auch wenn bei unserem Gesamtkollektiv nur bei 27 Patienten ein Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest erhoben werden konnte, so zeigten sich vergleichbare Werte zu anderen Studien.

Mit 312m im Median erreichten unsere Patienten eine Strecke, die etwas kürzer war als die erreichten Distanzen in den Studien von Ngian et al. (325 m) und Hao et al. (380,6 m) [83] [85].

<u>Beurteilung der Daten aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung:</u>

Anhand der aktuellen Studienlage konnten bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im allgemeinen Werte in der Rechtsherzkatheteruntersuchung bestimmt werden, welche eine prognostische Bedeutung zu haben scheinen.

Hierzu gehört laut der aktuellen Studienlage ein erhöhter Druck im rechten Atrium (entsprechend dem ZVD), ein niedriger Cardiac Index und eine niedrige ven$SO_2$ [5][90].

Unter anderem zeigten diese Werte in unserer univariaten Analyse ebenfalls eine bestehende Korrelation zum Risiko der Patienten auf.

Innerhalb unserer Patientengruppe mit nachgewiesener PAH zeigten die Patienten im Median einen ZVD von 7 mmHg und lagen damit zwischen den Werten aus den Vergleichsstudien (Hao et al. 7,2 mmHg, Chung et al. 8,8 mmHg und Ngian et al. 6,9 mmHg)

[81][83][85]. In unserem Gesamtkollektiv zeigte sich ein deutlich niedrigerer Druck von 4 mmHg.

Der Cardiac Index wurde in unserer Gruppe 3 (mPAP ≥ 25 mmHg) mit 2,14 l/min/m² im Mittel bestimmt. Er liegt damit sowohl nah an dem im Mittel bestimmten Wert unserer Gesamtgruppe mit 2,32 l/min/m² als auch an den Werten, die in anderen Studien ermittelt werden konnten[81][85].

Der prognostische Parameter ven$SO_2$ war in unserer Gruppe 3 mit 61,2% nah an der Vergleichsgruppe unter Hao et al. mit 61,8%, jedoch in der Gesamtgruppe bei 67,5% [85]. Condliffe et al. konnten diesen Wert in ihren Studien als unabhängigen prognostischen Wert identifizieren [87].

Mit Blick auf den Cardiac Index und den ZVD ist unsere Gruppe nach der aktuellen Studienlage einem niedrigen Risiko in Hinblick auf die 1-Jahres-Mortalität ausgesetzt [22].

Alle unsere Patienten mit einer nachgewiesenen pulmonalarteriellen Hypertonie zeigten im Median einen mPAP von 40,5 mmHg, ähnlich zu den Ergebnissen von Chung et al. und Shirai et al. (45 mmHg) [81] [84]. Hao et al. zeigten hier eine etwas stärkere Erhöhung des mPAP mit 51,1 mmHg im Mittel [85]. Ngian et al. (35,9 mmHg) wiesen niedrigere Werte auf [83].

Sowohl in den Studien von Shirai et al. und Hao et al. als auch in den Ergebnissen von Condliffe et al. zeigte sich in der univariaten Analyse der Parameter eine starke Assoziation zwischen einem höheren Widerstand in den pulmonalen Gefäßen (PVR) und einer kurzen Überlebensdauer.

Obwohl unsere Daten in der univariaten Analyse ebenfalls zeigten, dass Patienten mit einem hohen PVR-Wert einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, hatten die Patienten unserer PAH-Gruppe einen deutlich niedrigeren Wert 7,57 WU im Median, als andere Studien es vermuten lassen. (9,8 WU-11,6 WU) [81] [85].

Patienten mit einer höheren venösen Sauerstoffsättigung (ven$SO_2$) und einem höheren Schlagvolumen (SV) zeigten in unserer Gesamtgruppe eine größere Überlebensdauer.

Dieser Zusammenhang wurde für die venöse Sauerstoffsättigung auch durch Hao et al. und Condliffe et al. beschrieben.

Beurteilung der Daten aus der Echokardiographie:

In der Auswertung der echokardiographischen Werte wiesen 1/3 der Patienten mit einem nachgewiesenen PAH einen Perikarderguss auf. In der amerikanischen Studie von Chung et al. waren es mit 61,7% etwa doppelt so viele [81]. Betrachtet man diesen Wert in unserer Gesamtgruppe, so liegt die Anzahl an Patienten mit Perikarderguss mit knapp 17% noch deutlich niedriger.

Dies scheint insbesondere interessant, da sowohl durch Chung et al. als auch durch Hao et al. beschrieben wurde, dass Patienten mit einem Perikarderguss einem erhöhten Risiko ausgesetzt waren, vorzeitig zu versterben.

Beurteilung der Daten aus der Laboruntersuchung:

Der prognostische Zusammenhang eines erhöhten NT-pro-BNP-Wertes bei Patienten mit PAH ist insbesondere für Patienten mit SSc bereits vorbeschrieben. Auch die amerikanische Vergleichsstudie von Chung et al. beschrieb einen besonderen Zusammenhang zwischen diesen Patienten und einem erhöhten BNP-Level [81]. Leider konnten in unserer Patientengruppe nicht ausreichend Daten gesammelt werden, um sie auf signifikante Zusammenhänge zu untersuchen.

## 5.2 Prognoseparameter

Die Patienten mit nachgewiesener pulmonalarterieller Hypertonie zeigten in unserer Gruppe eine 1-Jahres-Überlebensrate von 87% und eine 3-Jahresüberlebensrate von 61%. Damit reiht sich unsere Patientengruppe zwischen den 1-Jahres-Überlebensdaten aus vergleichbaren Studien ein (78% bei Condliffe et al. und 94% bei Ngian et al.) [83][87]. Auch im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren nehmen unsere Patienten einen mittleren Rang ein (53% bei Shirai et al. und 80% bei Hao et al.) [84][85]. Tabelle 12 zeigt die Unterschiede in der Literatur.

Zur Erklärung für die Abweichungen der Lebenserwartung in den unterschiedlichen Studien muss natürlich berücksichtigt werden, dass die jeweiligen Grunderkrankungen unterschiedlich stark in den Patientengruppen vertreten waren.

Auch die Verfügbarkeit von Medikamenten und die allgemeine Abweichung der Lebenserwartung müssen bei dem Vergleich so unterschiedlicher Patientenkollektive Berücksichtigung finden.

**Tabelle 12 - Beschriebene Überlebensraten in der Literatur**

| | **Shirai et al. Japan** | **Ngian et al. Australien** | **Hao et al. China** | **Condliffe et al. UK** | | **Chung et al. US** | **Eigene Patientengruppe (mPAP ≥ 25)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **SSc** | **SLE** | | |
| 1-Jahres-Überlebensrate | 87% | 94% | 92% | 78% | 78% | 86% | 87% |
| 3-Jahres-Überlebensrate | 53% | 73% | 80% | 47% | 74% | | 61% |

Innerhalb der univariaten Datenanalysen zeigte sich in mehreren Studien, darunter Shirai et al., Ngian et al. und Condliffe et al., ein deutlich erhöhtes Risiko für Patienten mit einer funktionellen Klasse von 3 und 4 [83][84][87].

In unserer Gesamtgruppe konnte dies bestätigt werden. Je höher die Funktionelle Klasse, umso höher das Mortalitätsrisiko. Auch hier liegen für die Klasse 4 nur wenige Daten vor, sodass die Aussagekraft vorsichtig zu beurteilen ist.

Für PH-Patienten im Allgemeinen wurden in vorangegangenen Studien einige hämodynamische Parameter gefunden, welche prognostische Relevanz haben. Hierzu zählen die ven$SO_2$, der CI und der ZVD [5][90]. Aus Daten der REVEAL-Studie wurde eine Zunahme des Risikos für Patienten mit einem erhöhten PVR, einem erhöhten mSAP und einer erhöhten Herzfrequenz in Ruhe beschrieben [91].

Auch für Patienten mit PAH bei einer zugrundeliegenden SSc konnten die Risikofaktoren ven$SO_2$, CI, ZVD, PVR bestätigt werden. Hier zeigte sich außerdem auch ein erhöhtes Risiko in Verbindung mit einem erhöhten mPAP [92].

Für Patienten mit anderen Kollagenosen konnten die Werte CI, ven$SO_2$ und PVR in einer univariaten Analyse als Prognoseparameter erkannt werden. PVR und ven$SO_2$ setzten sich auch in der multivariablen Analyse durch [93]. Condliffe et al. zeigten für diese Patienten in der univariaten Analyse eine Signifikanz für ZVD, CI, PVR, ven$SO_2$ und mPAP [87].

Vergleicht man diese Parameter aus anderen Studien mit den Ergebnissen unserer Analyse, so zeigen sich deutliche Überschneidungen.

Interessanterweise setzten sich auch in unserer Gesamtgruppe (inklusive der Patienten ohne eine nachgewiesene pulmonalarterielle Hypertonie) die meisten der o.g. Parameter im Rahmen der univariaten Analyse durch. Hier erreichten ebenfalls mPAP, PVR, mSAP, art$pO_2$ und SV das Signifikanzniveau. Zusätzlich zeigte sich für Patienten mit einem hohen TPG ein gesteigertes Risiko.

Im Rahmen der multivariablen Analyse setzte sich aus den hämodynamischen Werten nur der mPAP als unabhängiger Prognosefaktor durch und zeigte bei unseren Patienten mit hohen Druckwerten ein erhöhtes Risiko auf. Während dies für Patienten mit systemischer Sklerose durch Lefevre et al. in einer großen Metaanalyse bestätigt wurde, zeigte eine französische Studie von Sitbon et al. paradoxerweise den gegenteiligen Zusammenhang auf [94]. Hier waren Patienten mit einem mPAP < 65 mmHg einem erhöhten Risiko ausgesetzt.

Als optimalen prognostischen Grenzwert für die Überlebenszeit der Patienten konnten wir einen mPAP von 24 mmHg bestimmen. Damit liegt unser Grenzwert knapp unterhalb des Druckwertes von 25 mmHg, der für die Diagnose der pulmonalarteriellen Hypertonie aktuell noch notwendig ist [5].

Unser Ergebnis stützt damit die Empfehlung der letzten Weltkonferenz in Nizza, den Grenzwert künftig auf einen mPAP von 20mmHg herabzusetzen. Auch wenn dies therapeutisch aktuell noch keine Konsequenz hat, so soll die neue Definition zukünftig Unterdiagnostik verhindern [3].

Für Patienten mit pulmonaler Hypertonie konnte eine Erhöhung des Risikos schon bei moderater Erhöhung des mPAP (19 bis 24 mmHg) nachgewiesen werden [95][96].

Auch Patienten mit systemischer Sklerose entwickelten bei mPAP-Werten zwischen 20 und 24 mmHg im Verlauf häufiger eine pulmonalarterielle Hypertonie und waren einem erhöhten Risiko ausgesetzt [97].

In den bisherigen Empfehlungen einigte man sich daher darauf, dass eine engmaschige Beobachtung für Patienten mit erhöhtem Risiko erfolgen soll. Hierunter werden auch die Patienten mit zugrundeliegender Kollagenose/rheumatoider Arthritis gezählt [5][98].

Jedoch bestätigt sich durch den bei unseren Patienten bestimmten „optimalen“ prognostischen Grenzwert von 24 mmHg, dass ein moderat erhöhter mPAP mit einer schlechteren Prognose einhergeht, auch wenn (nach der bisher gültigen Definition) noch keine Diagnose einer PAH möglich war.

Unter allen Patienten mit Kollagenose/rheumatoider Arthritis setzten sich in der univariaten Analyse auch einige Werte aus den nichtinvasiven Untersuchungen durch.

In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigten eingeschränkte Lungenvolumina (VC, FVC, FEV1, PEF, MEF 75 und MEF 50) ein erhöhtes Risiko auf.

Auch eine eingeschränkte Diffusionskapazität hatte einen schlechten Einfluss auf das Überleben, hierin unterstützt unsere Studie die Ergebnisse aktueller Arbeiten. Diese zeigten nicht nur die prognostische Bedeutung auf, sondern auch, dass Patienten mit einem erniedrigten TLCO-Wert und einer zugrundeliegenden systemischen Sklerose eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, eine pulmonalarterielle Hypertonie zu entwickeln [92][99][100].

Es sind für Patienten mit Kollagenosen/systemischer Sklerose unabhängig von einer diagnostizierten pulmonalen Hypertonie häufige Veränderungen im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung beschrieben. Für Patienten mit systemischer Sklerose konnten bei 70-80% pathologische Veränderungen einer pulmonalen Fibrose post mortem

beschrieben werden [101][102]. Veränderungen wie eine interstitielle Fibrosierung, subpleurale Zystenbildung, Pleuraverdickungen und pleurale Gefäßvermehrungen, Alveolarveränderungen sowie Modifikationen in Blutgefäßen und Bronchioli konnten hierbei dokumentiert werden [101]. Auch emphysematöse Veränderungen, Bronchiektasien, Atelektasen und Infarktgebiete konnten nachgewiesen werden [102].

Die Inzidenz von radiologisch nachweisbaren Veränderungen im Sinne einer ILD schwankt je nach zugrundeliegender Erkrankung zwischen 60-91% bei systemischer Sklerose [103][104], 4-68% bei rheumatoider Arthritis [105], 5-9% in Dermato- und Polymyositis [106] und 48% bei MCTD [107]. Die Angaben unterscheiden sich stark je nach den eingesetzten diagnostischen Methoden. Auch ist in der aktuellen Literatur noch nicht vollständig geklärt, wodurch die Veränderungen entstehen und inwieweit sie auch mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie verbunden sind [102].

In zahlreichen Studien wurde eine Einschränkung der totalen Lungenkapazität im Zusammenhang mit der hier beschriebenen interstitiellen Lungenveränderung, ohne diagnostizierte PAH, verzeichnet [107]. Auch eine Einschränkung der Diffusionskapazität mit TLCO ist im Zusammenhang mit ILD vorbeschrieben [86][108].

Die Bedeutung eines bestehenden Perikardergusses scheint in der aktuellen Literatur noch sehr umstritten zu sein. Während in mehreren Studien (auch speziell für PAH bei Kollagenosen) ein signifikanter Zusammenhang zum weiteren Überleben beschrieben wurde, ist weiterhin umstritten, ob dies aufgrund einer pleuralen Beteiligung der Grunderkrankung oder im Rahmen des fortschreitenden Rechtsherzversagens zu beurteilen ist. Für die letztere Erklärung spricht die häufige Koinzidenz von Perikarderguss und bestehendem Rechtsherzversagen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in mehreren Studien [109] [110]. Hingegen wurde für Patienten mit Kollagenoseerkrankungen/rheumatoider Arthritis auch ohne beschriebene pulmonalarterielle PAH eine hohe Inzidenz von Perikardergüssen beschrieben, die je nach Grunderkrankung zwischen < 1 und 50% schwankt [86][111].

In unseren Daten konnte für die Gesamtgruppe der Patienten mit Kollagenoseerkrankung/ rheumatoider Arthritis bei knapp 17% ein Perikarderguss festgestellt werden. In der univariaten Analyse zeigte sich für die Gesamtgruppe eine signifikant schlechtere Prognose bei vorliegendem Perikarderguss.

Abgesehen vom Perikarderguss hatte auch ein erhöhter $sys\Delta P_{max}$ eine negative Auswirkung auf das Überleben. Obwohl die echokardiographische Messung des $sys\Delta P_{max}$ laut der aktuellen Studienlage keine ausreichende Korrelation mit dem mPAP aufweist, um eine Diagnose zu erlauben, so bestätigt sich doch eine prognostische Relevanz und eine große Bedeutung dieser Methode als nicht-invasive, leicht verfügbare Untersuchungsmethode [5].

Als Hinweise auf eine fortschreitende Rechtsherzinsuffizienz in Folge der pulmonalen Veränderungen zeigten in unserer Gesamtgruppe auch die Patienten mit erhöhtem RVEDD und einer erniedrigten TAPSE eine schlechtere Prognose auf.

Im Rahmen der spiroergometrischen Testung konnten wir in unserer Gruppe viele prognostisch bedeutsame Parameter nachweisen. Patienten mit einem niedrigen $VO_2$max und einem niedrigen systolischen Blutdruck wiesen eine schlechtere Prognose auf, wie es auch von Wensel et al. bereits für eine Gruppe von Patienten mit einer PAH in der multivariablen Analyse bestätigt werden konnte. Auch die Belastungsdauer, $PETCO_{2\,(Ruhe)}$ und die Herzfrequenz hatten in dieser Studie Einfluss auf das weitere Überleben und entsprachen damit unseren Ergebnissen [112].

Dass der $VO_2$max in einer Studie von Schwaiblmair et al. weniger Relevanz zeigte, kann mit daran liegen, dass hier nicht nur Daten von Patienten mit einer PAH, sondern auch von Patienten mit einer CTEPH in die Auswertung eingingen. Hier zeigte sich vor allem eine Signifikanz für die Werte $VE/VCO_2$ Slope ≥ 60 und $EqCO_{2\,(AT)}$ ≥ 55 [113].

Die Unterschiede innerhalb der Studien lassen sich vermutlich insbesondere durch die pathophysiologischen Besonderheiten der Grunderkrankungen erklären, die schon innerhalb der PAH-Gruppe zu Unterschieden in den Prognoseparametern führen [114].

Aus diesem Grund scheint es besonders wichtig, unsere Daten mit denen weiterer Kollagenosepatienten zu vergleichen. Hierfür eignet sich erneut die Studie von Dumitrescu et al. mit Daten von Patienten mit einer systemischen Sklerose. Während in beiden Studien der $VO_2$peak-Wert hochsignifikant für das weitere Überleben war, zeigten sich entsprechend unserer Ergebnisse auch die Werte der ventilatorischen Effizienz (in Ruhe, an AT und maximal) bedeutsam für den weiteren Verlauf [88].

Wie es bei der hohen Relevanz der Werte in der Belastungsuntersuchung zu erwarten ist, so ist auch für den 6-Minuten-Gehtest ein wichtiger prognostischer Stellenwert vielfach

beschrieben. Gerade für Patienten mit zugrundeliegender Kollagenose/rheumatoider Arthritis wurde durch Ngian et al. und Hao et al. bei zunehmender Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest eine Senkung des Risikos beschrieben [83][85]. Obwohl insbesondere für Patienten mit zugrundeliegender Kollagenose zusätzliche Limitationen als Folge der Grunderkrankung berücksichtigt werden müssen [115], so konnte doch auch für diese Patientengruppe gezeigt werden, dass Patienten mit zusätzlicher pulmonalarterieller Hypertonie eine größere Einschränkung der Gehstrecke hatten als Patienten mit isolierter systemischer Sklerose [116].

# 6 Zusammenfassung

Ziel unserer Untersuchungen war es insbesondere, für die Patienten mit einer rheumatologischen Grunderkrankung Faktoren zu finden, welche prognostische Relevanz in Hinblick auf das weitere Überleben aufweisen, und diese für die Patienten mit und ohne PAH zu vergleichen.

Im Rahmen der deskriptiven Betrachtung ließ sich erkennen, dass die von uns erhobenen Daten der Patienten mit einer PAH auch im internationalen Vergleich mit ähnlichen Patientengruppen keine großen Abweichungen in den Untersuchungsergebnissen zeigten. Auch im Hinblick auf das Überleben reihten sich unsere Ergebnisse in die Vergleichsdaten ein.

Mit Blick auf den Vergleich der 3 Gruppen - mit PAH, mit grenzwertig erhöhtem mPAP und ohne PAH - stellten wir fest, dass zwar die Patienten mit PAH gegenüber den Patienten ohne diese Erkrankung in vielen Parametern schlechtere Werte aufwiesen, jedoch konnte diese Tendenz für die mittelständige Gruppe nicht durchweg bestätigt werden. Hier ist jedoch noch einmal darauf hinzuweisen, dass die Gruppe mit grenzwertig erhöhtem mPAP (21 bis 24 mmHg) in unserer Arbeit nur durch 7 Patienten vertreten war und damit in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt ist.

In der univariaten Analyse zeigte sich eine Vielzahl an signifikanten Prognoseparametern in der Gesamtgruppe. Insbesondere die spiroergometrische Untersuchung, aber auch die Untersuchung der Lungenfunktion und die Echokardiographie wiesen Werte auf, die für die Prognose der Patienten in der Gesamtgruppe eine signifikante Vorhersagekraft hatten.

In der spiroergometrischen Untersuchung konnten hier unter anderen Werten der $VO_2$max-Wert und die Werte der ventilatorischen Effizienz ($EqCO_2$ und $PETCO_2$) sowie Belastungsdauer und RRsys/dia bestätigt werden, die schon in vorherigen Studien prognostische Relevanz zeigten.

Hämodynamisch zeigten sich außer PVR, TPG, ZVD, PAP und SAP auch die Blutgasanalysen mit ven$SO_2$, art$SO_2$ und art$pO_2$ bedeutsam. Lungenfunktionsuntersuchung und Echokardiographie zeigten Signifikanzen für die Parameter VC, FVC, FEV1, PEF, MEF 75/50, RV/TLC und

die Diffusionskoeffizienten TLCO und KCO, sowie TAPSE, RVEDD, LVESD und sysΔPmax. Die Laborparameter ließen keine Aussage über die weitere Prognose zu.

Aus der Vielzahl der Prognoseparametern in der univariaten Analyse konnte lediglich der mPAP als unabhängiger prognostischer Parameter auch in der multivariablen Analyse bestehen. Im Rahmen der ROC-Analyse zeigte sich für unsere Patienten als optimaler Grenzwert für die weitere Differenzierung des Überlebens ein mPAP von 24 mmHg. Auch wenn die Abweichung von dem bisher gültigen Grenzwert von 25 mmHg für die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie nur gering ist, so ist dies doch als Hinweis zu werten, dass gerade bei risikobelasteten Patientengruppen auch grenzwertige mPAP-Erhöhungen ernst genommen werden sollten.

Entsprechend der aktuellen Empfehlungen sehen wir darin einen weiteren Hinweis, dass gerade bei Patienten mit Kollagenosen/rheumatoider Arthritis engmaschige Kontrollen erfolgen sollten, um einen frühen Therapiebeginn zu ermöglichen und so die Mortalität zu senken.

# 7 Anhang

**Tabelle A1 - Erhobene Parameter aus der RHK-Untersuchung**

| Wert | Bedeutung | Einheit |
|---|---|---|
| **Alter** | - | Jahre |
| **Größe** | - | cm |
| **Gewicht** | - | kg |
| **BSA** | Körperoberfläche (Body Surface Area) | $m^2$ |
| **HB [mmol/l]** | Hämoglobin | mmol/l |
| **HB [g/dl]** | Hämoglobin | g/dl |
| **HF** | Herzfrequenz | Schläge pro Minute |
| **mSAP** | mittlerer systemarterieller Druck | mmHg |
| **mPAP** | mittlerer pulmonalarterieller Druck | mmHg |
| **PCWP** | Pulmonary Capillary Wedge Pressure = Lungenkapillarenverschlussdruck | mmHg |
| **ZVD** | zentralvenöser Druck = mittlerer Druck rechter Vorhof | mmHg |
| **TPG** | transpulmonaler Gradient<br>TPG = mPAP - PCWP | mmHg |
| **DPG** | diastolischer Druckgradient<br>DPG = diastolischer PAP - PCWP | mmHg |
| **HZV (Tabelle)** | Herzzeitvolumen nach dem indirekten Fickschen Prinzip | l/min |
| **HZV (Thermo)** | Herzzeitvolumen nach Thermodilution | l/min |
| **HZV (Fick)** | Herzzeitvolumen nach dem Fickschen Prinzip | l/min |
| **SV** | Schlagvolumen | ml/Schlag |
| **SVR** | systemischer vaskulärer Widerstand | WU |
| **PVR** | Pulmonal vaskulärer Widerstand | WU |
| **CI** | Cardiac Index | $l/min/m^2$ |
| **SAPs** | systolischer systemarterieller Druck | mmHg |
| **SAPd** | diastolischer systemarterieller Druck | mmHg |
| **PAPs** | systolischer pulmonalarterieller Druck | mmHg |
| **PAPd** | diastolischer pulmonalarterieller Druck | mmHg |
| **$artpO_2$** | arterieller Sauerstoffpartialdruck | mmHg |
| **$artpCO_2$** | arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck | mmHg |
| **$artSO_2$** | arterielle Sauerstoffsättigung | % |
| **$venSO_2$** | venöse Sauerstoffsättigung | % |
| **$avDO_2$** | arteriovenöse $O_2$-Differenz | % |
| **$VO_2$ (Tabelle)** | Sauerstoffaufnahme nach Tabellenwert | l/min |
| **$VO_2$ (Messung)** | Sauerstoffaufnahme nach Messung | l/min |
| **$O_2$/ HF** | - | ml/Schlag |

**Tabelle A2 - Erhobene Spiroergometrieparameter**

| Wert | Bedeutung | Einheit |
|---|---|---|
| **Alter** | - | Jahre |
| **Größe** | - | cm |
| **Gewicht** | - | kg |
| **BMI** | - | kg/m² |
| **BSA** | - | m² |
| **Belastungsdauer** | - | s |
| **HF (Ruhe)** | Herzfrequenz in Ruhe | Schläge/min |
| **HF (Belastung)** | Herzfrequenz unter Belastung | Schläge/min |
| **RRsys (Ruhe)** | systolischer Blutdruck in Ruhe | mmHg |
| **RRsys (Belastung)** | systolischer Blutdruck unter Belastung | mmHg |
| **RRdia (Ruhe)** | diastolischer Blutdruck in Ruhe | mmHg |
| **RRdia (Belastung)** | diastolischer Blutdruck unter Belastung | mmHg |
| **AF (Ruhe)** | Atemfrequenz in Ruhe | Atemzüge/min |
| **AF (Belastung)** | Atemfrequenz unter Belastung | Atemzüge/min |
| **AFmax %** | maximale Atemfrequenz | % |
| **EqCO$_2$ (Ruhe)** | Atemäquivalent für $CO_2$ in Ruhe | |
| **EqCO$_2$ (an AT)** | Atemäquivalent für $CO_2$ an der anaeroben Schwelle | |
| **EqCO$_2$ (min)** | minimales Atemäquivalent für $CO_2$ | |
| **PETCO$_2$ (Ruhe)** | endexspiratorischer $CO_2$-Partialdruck in Ruhe | mmHg |
| **PETCO$_2$ (an AT)** | endexspiratorischer $CO_2$-Partialdruck an der anaeroben Schwelle | mmHg |
| **PETCO$_2$ (max)** | maximaler endexspiratorischer $CO_2$-Partialdruck | mmHg |
| **VE/VCO$_2$** | VE/VCO$_2$ -Slope | |
| **VO$_2$ (Ruhe)** | $O_2$ Aufnahme in Ruhe | ml/min |
| **VO$_2$ (Ruhe) [ml/min/kg]** | $O_2$ Aufnahme in Ruhe | ml/min/kg |
| **VO$_2$ (an AT)** | $O_2$ Aufnahme an der anaeroben Schwelle | ml/min |
| **VO$_2$ (an AT) [%]** | $O_2$ Aufnahme an der anaeroben Schwelle | % |
| **VO$_2$ (an AT) [ml/min/kg]** | $O_2$ Aufnahme an der anaeroben Schwelle | ml/min/kg |
| **VO$_2$ (max)** | $O_2$ Aufnahme Spitzenwert | ml/min |
| **VO$_2$ (max) [%]** | $O_2$ Aufnahme Spitzenwert | % |
| **VO$_2$ (max) [ml/min/kg]** | $O_2$ Aufnahme Spitzenwert | ml/min/kg |
| **VE (Ruhe)** | Atemminutenvolumen in Ruhe | l/min |
| **VE (an AT)** | Atemminutenvolumen an der anaeroben Schwelle | l/min |
| **VE (max)** | Atemminutenvolumen Spitzenwert | l/min |
| **Watt (AT)** | Wattzahl an der anaeroben Schwelle | Watt |
| **Watt (VO$_2$max)** | Wattzahl an VO$_2$-max | Watt |
| **SpO$_2$ (Ruhe)** | pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung in Ruhe | % |
| **SpO$_2$ (Belastung)** | pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung unter Belastung | % |
| **PaCO$_2$** | arterieller $CO_2$-Partialdruck | mmHg |
| **PaO$_2$** | arterieller $O_2$-Partialdruck | mmHg |
| **AadO$_2$** | alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz | mmHg |
| **PaETCO$_2$** | $CO_2$-Partialdruckgradient (arteriell und endtidal) | mmHg |

**Tabelle A3 - Erhobene Lungenfunktionsparameter**

| Wert | Bedeutung | Einheit |
|---|---|---|
| **Alter** | - | Jahre |
| **Größe** | - | cm |
| **Gewicht** | - | kg |
| **BMI** | Body Mass Index | kg/m² |
| **VC** | Vitalkapazität | liter |
| **VC [%]** | Vitalkapazität | % |
| **FVC** | forcierte Vitalkapazität | liter |
| **FVC [%]** | forcierte Vitalkapazität | % |
| **$FEV_1$** | Einsekundenkapazität, forciertes exspiratorisches Volumen in der ersten Sekunde | liter |
| **$FEV_1$ [%]** | Einsekundenkapazität, forciertes exspiratorisches Volumen in der ersten Sekunde | % |
| **$FEV_1$/FVC** | relative Einsekundenkapazität/ Tiffeneau-Index | % |
| **PEF** | Peak Expiratory Flow | liter/sekunde |
| **PEF [%]** | Peak Expiratory Flow | % |
| **MEF 75** | maximal exspiratorischer Fluss bei 75% der FVC | liter/sekunde |
| **MEF 75 [%]** | maximal exspiratorischer Fluss bei 75% der FVC | % |
| **MEF 50** | maximal exspiratorischer Fluss bei 50% der FVC | liter/sekunde |
| **MEF 50 [%]** | maximal exspiratorischer Fluss bei 50% der FVC | % |
| **MEF 25** | maximal exspiratorischer Fluss bei 25% der FVC | liter/sekunde |
| **MEF 25 [%]** | maximal exspiratorischer Fluss bei 25% der FVC | % |
| **Rtot** | totaler Atemwegswiderstand | % |
| **TLC** | totale Lungenkapazität | liter |
| **TLC [%]** | totale Lungenkapazität | % |
| **RV** | Residualvolumen | liter |
| **RV [%]** | Residualvolumen | % |
| **RV/TLC** | Residualvolumen/totale Lungenkapazität | % |
| **RV/TLC [%]** | Residualvolumen/totale Lungenkapazität | % |
| **TLCO** | Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität Transferfaktor | mmol/min/kPa |
| **TLCO [%]** | Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität Transferfaktor | % |
| **KCO** | Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität Transferkoeffizient | mmol/min/kPa/l |
| **KCO [%]** | Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität Transferkoeffizient | % |

**Tabelle A4 - Erhobene echokardiographische Parameter**

| Wert | Bedeutung | Einheit |
|---|---|---|
| **LVEDD** | linksventrikulärer enddiastolischer Diameter | mm |
| **E/A** | Quotient aus früh- und spätdiastolischer maximaler Mitraleinstromgeschwindigkeit | |
| **E‘** | Mitralanulusgeschwindigkeit | cm/s |
| **E/E‘** | Quotient aus früher Mitralfüllungsgeschwindigkeit und Mitralanulusgeschwindigkeit | |
| **LVESD** | linksventrikulärer endsystolischer Diameter | mm |
| **sysΔ$P_{max}$** | maximaler Druckgradient über der Trikuspidalklappe zur Schätzung des systolischen Pulmonalarteriendrucks | mmHg |
| **TAPSE** | Tricuspid annular plane systolic excursion = systolische Bewegung des Trikuspidalringes | cm |

**Tabelle A5 - Erhobene Laborparameter**

| Wert | Bedeutung | Einheit |
|---|---|---|
| **HK** | Hämatokrit | % |
| **HB** | Hämoglobin | [mmol/l] |
| **HB** | Hämoglobin | [g/dl] |
| **MCV** | mittleres korpuskuläres Volumen | [fl] |
| **Harnsäure** | Harnsäure | [µmol/l] |
| **Harnsäure** | Harnsäure | [mg/dl] |
| **Kreatinin** | Kreatinin | [µmol/l] |
| **Kreatinin** | Kreatinin | [mg/dl] |
| **NT-proBNP** | N-terminales pro brain natriuretic peptide | [pg/ml] |
| **Natrium** | Natrium | [mmol/l] |
| **Kalium** | Kalium | [mmol/l] |
| **Glukose** | Glukose | [mmol/l] |
| **Glukose** | Glukose | [mg/dl] |
| **LDH** | Laktatdehydrogenase | [µkatal/l] |
| **LDH** | Laktatdehydrogenase | [U/l] |
| **ASAT** | Aspartat-Aminotransferase | [µkatal/l] |
| **ASAT** | Aspartat-Aminotransferase | [U/l] |
| **ALAT** | Alanin-Aminotransferase | [µkatal/l] |
| **ALAT** | Alanin-Aminotransferase | [U/l] |
| **γGT** | Gamma-Glutamyltransferase | [µkatal/l] |

**Tabelle A6 - Deskriptive Daten Lungenfunktion Gesamtgruppe**

| | | Gesamtgruppe |
|---|---|---|
| **Variable** | **N** | **Median (Q1; Q3)** |
| **VC** | 82 | 2,59 (2,00; 3,33) |
| **VC [%]** | 82 | 85,10 (69,10; 107,50) |
| **FVC** | 82 | 2,68 (1,99; 3,41) |
| **FVC [%]** | 82 | 88,65 (73,20; 111,00) |
| **$FEV_1$** | 82 | 2,18 (1,58; 2,60) |
| **$FEV_1$ [%]** | 82 | 87,15 (70,40; 104,70) |
| **$FEV_1$/FVC** | 82 | 80,54 (75,90; 86,72) |
| **PEF** | 66 | 4,97 (4,04; 6,36) |
| **PEF [%]** | 66 | 78,30 (67,90; 98,20) |
| **MEF 75** | 64 | 4,71 (3,84; 6,10) |
| **MEF 75 [%]** | 64 | 86,45 (68,70; 107,20) |
| **MEF 50** | 64 | 2,37 (1,93; 3,48) |
| **MEF 50 [%]** | 64 | 67,55 (47,30; 90,25) |
| **MEF 25** | 66 | 0,66 (0,43; 1,05) |
| **MEF 25 [%]** | 66 | 52,55 (38,80; 84,90) |
| **Rtot** | 60 | 106,70 (72,85; 131,60) |
| **TLC** | 81 | 5,20 (3,96; 5,99) |
| **TLC [%]** | 81 | 93,80 (78,50; 106,90) |
| **RV** | 80 | 2,21 (1,84; 2,69) |
| **RV [%]** | 80 | 109,60 (89,00; 128,00) |
| **RV/TLC** | 80 | 44,98 (38,68; 51,50) |
| **RV/TLC [%]** | 77 | 111,30 (99,20; 128,90) |
| **TLCO** | 66 | 3,84 (2,65; 5,80) |
| **TLCO [%]** | 66 | 48,10 (35,50; 73,20) |
| **KCO** | 67 | 0,95 (0,69; 1,24) |
| **KCO [%]** | 67 | 64,00 (48,90; 79,50) |

**Tabelle A7 - Deskriptive Daten Lungenfunktion der Gruppen 1-3**

| | | Gruppe 1 (mPAP ≤ 20) | | Gruppe 2 (20 < mPAP < 25) | | Gruppe 3 (mPAP ≥ 25) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variable** | **N** | **Median (Q1; Q3)** | **N** | **Median (Q1; Q3)** | **N** | **Median (Q1; Q3)** |
| **VC** | 26 | 2,46 (2,16; 3,37) | 7 | 3,13 (2,80; 3,61) | 32 | 2,13 (1,54; 2,82) |
| **VC [%]** | 26 | 85,10 (72,50; 105,00) | 7 | 83,90 (72,60; 115,80) | 32 | 84,15 (59,20; 106,05) |
| **FVC** | 26 | 2,80 (2,18; 3,50) | 7 | 3,09 (2,74; 3,73) | 32 | 2,13 (1,56; 2,74) |
| **FVC [%]** | 26 | 97,30 (75,00; 106,10) | 7 | 85,50 (73,10; 127,70) | 32 | 82,25 (62,65; 106,85) |
| **$FEV_1$** | 26 | 2,28 (1,78; 2,76) | 7 | 2,22 (2,13; 3,01) | 32 | 1,63 (1,25; 2,21) |
| **$FEV_1$ [%]** | 26 | 94,45 (70,40; 108,10) | 7 | 83,80 (70,60; 106,20) | 32 | 80,15 (63,85; 98,15) |
| **$FEV_1$/FVC** | 26 | 82,48 (78,28; 86,63) | 7 | 75,97 (69,63; 83,89) | 32 | 79,51 (72,31; 86,31) |
| **PEF** | 26 | 5,55 (4,20; 6,75) | 6 | 7,31 (4,25; 8,13) | 28 | 4,52 (3,85; 5,35) |
| **PEF [%]** | 26 | 85,00 (67,90; 107,30) | 6 | 81,90 (76,90; 112,30) | 28 | 76,30 (63,05; 87,10) |
| **MEF 75** | 25 | 5,46 (4,17; 6,21) | 6 | 7,21 (3,83; 7,51) | 27 | 4,22 (2,71; 5,00) |
| **MEF 75 [%]** | 25 | 93,00 (78,40; 113,70) | 6 | 93,80 (77,30; 111,30) | 27 | 78,00 (52,50; 90,70) |
| **MEF 50** | 25 | 2,68 (2,34; 3,69) | 6 | 2,33 (2,19; 2,40) | 27 | 1,96 (1,24; 2,84) |
| **MEF 50 [%]** | 25 | 77,90 ( 63,10; 101,90) | 6 | 55,60 (50,60; 65,30) | 27 | 60,00 (33,80; 72,10) |
| **MEF 25** | 26 | 0,81 (0,59; 1,05) | 6 | 0,57 (0,42; 0,62) | 28 | 0,54 (0,31; 0,91) |
| **MEF 25 [%]** | 26 | 60,15 (51,80; 88,10) | 6 | 38,80 (30,30; 42,20) | 28 | 43,00 (28,95; 81,05) |
| **Rtot** | 26 | 93,95 (68,30; 115,50) | 5 | 108,70 (104,00; 148,10) | 23 | 115,30 (92,90; 165,90) |
| **TLC** | 26 | 5,55 (4,51; 6,18) | 7 | 5,12 (4,96; 5,99) | 31 | 4,06 (3,55; 5,55) |
| **TLC [%]** | 26 | 100,50 (84,20; 112,90) | 7 | 85,90 (76,40; 106,90) | 31 | 85,90 (74,50; 100,60) |
| **RV** | 25 | 2,45 (2,00; 3,01) | 7 | 1,90 (1,63; 2,32) | 31 | 2,01 (1,54; 2,51) |
| **RV [%]** | 25 | 117,50 (100,00; 131,40) | 7 | 95,60 (66,80; 116,30) | 31 | 100,70 (80,80; 120,20) |
| **RV/TLC** | 25 | 46,19 (42,50; 48,09) | 7 | 37,74 (31,75; 45,23) | 31 | 47,27 (39,10; 55,92) |
| **RV/TLC [%]** | 25 | 114,40 (101,00; 127,70) | 7 | 95,60 (87,40; 111,60) | 28 | 117,75 (100,65; 132,30) |
| **TLCO** | 20 | 5,25 (3,56; 5,94) | 7 | 3,98 (2,90; 4,99) | 23 | 2,63 (1,89; 3,41) |
| **TLCO [%]** | 20 | 62,85 (44,95; 75,05) | 7 | 55,70 (30,30; 64,80) | 23 | 35,50 (26,50; 46,80) |
| **KCO** | 20 | 1,14 (0,89; 1,36) | 7 | 0,99 (0,70; 1,05) | 24 | 0,65 (0,52; 0,89) |
| **KCO [%]** | 20 | 74,90 (58,95; 88,45) | 7 | 62,40 (56,60; 70,40) | 24 | 44,60 (35,70; 60,10) |

**Tabelle A8 - Deskriptive Daten Spiroergometrie Gesamtgruppe**

| Wert | N | Median (Q1; Q3) |
|---|---|---|
| **Belastungsdauer** | 77 | 264,00 (200,00; 330,00) |
| **HF** (Ruhe) | 77 | 80,00 (68,00; 89,00) |
| **HF** (Belastung) | 77 | 125,00 (107,00; 148,00) |
| **RRsys** (Ruhe) | 65 | 112,00 (101,00; 125,00) |
| **RRsys** (Belastung) | 71 | 143,00 (128,00; 171,00) |
| **RRdia** (Ruhe) | 66 | 75,00 (68,00; 84,00) |
| **RRdia** (Belastung) | 72 | 82,00 (67,00; 92,00) |
| **AF** (Ruhe) | 75 | 17,00 (15,00; 22,00) |
| **AF** (Belastung) | 77 | 34,00 (30,00; 39,00) |
| **AFmax %** | 77 | 121,93 (108,77; 141,07) |
| **$EqCO_2$** (Ruhe) | 76 | 36,00 (32,00; 43,00) |
| **$EqCO_2$** (an AT) | 71 | 33,00 (29,00; 42,00) |
| **$EqCO_2$** (min) | 75 | 29,50 (26,00; 38,00) |
| **$PETCO_2$** (Ruhe) | 73 | 31,00 (28,00; 34,00) |
| **$PETCO_2$** (an AT) | 70 | 34,50 (28,00; 38,00) |
| **$PETCO_2$** (max) | 72 | 36,00 (31,00; 41,00) |
| **$VE/VCO_2$** | 77 | 34,00 (28,00; 42,00) |
| **$VO_2$** (Ruhe) | 77 | 300,00 (250,00; 340,00) |
| **$VO_2$** (Ruhe) [ml/min/kg] | 77 | 4,35 (3,54; 4,83) |
| **$VO_2$** (an AT) | 71 | 700,00 (500,00; 820,00) |
| **$VO_2$** (an AT) [%] | 71 | 72,02 (56,47; 82,70) |
| **$VO_2$** (an AT) [ml/min/kg] | 71 | 9,71 (7,86; 11,40) |
| **$VO_2$** (max) | 77 | 1026,0 (750,00; 1290,0) |
| **$VO_2$** (max) [%] | 77 | 63,73 (51,09; 82,01) |
| **$VO_2$** (max) [ml/min/kg] | 77 | 13,91 (10,80; 17,88) |
| **VE** (Ruhe) | 75 | 11,00 (9,00; 14,00) |
| **VE** (an AT) | 70 | 22,00 (18,00; 28,00) |
| **VE** (max) | 77 | 46,00 (38,00; 55,00) |
| **Watt** (AT) | 69 | 36,00 (36,00; 52,00) |
| **Watt** ($VO_2$max) | 77 | 68,00 (52,00; 100,00) |
| **$SpO_2$** (Ruhe) | 34 | 96,10 (93,00; 98,10) |
| **$SpO_2$** (Belastung) | 29 | 94,60 (88,40; 97,30) |
| **$PaCO_2$** | 60 | 35,60 (31,70; 39,10) |
| **$PaO_2$** | 59 | 68,00 (63,00; 79,40) |
| **$AadO_2$** | 56 | 35,75 (26,60; 45,72) |
| **$PaETCO_2$** | 31 | 4,32 (1,90; 9,03) |

**Tabelle A9 - Deskriptive Daten Spiroergometrie der Gruppen 1-3**

| | Gruppe 1 (mPAP ≤ 20) | | Gruppe 2 (20 < mPAP < 25) | | Gruppe 3 (mPAP ≥ 25) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) |
| **Belastungsdauer** | 25 | 300,00 (240,00; 348,00) | 7 | 318,00 (254,00; 342,00) | 29 | 200,00 (156,00; 228,00) |
| **HF (Ruhe)** | 25 | 75,00 (70,00; 93,00) | 7 | 77,00 (69,00; 95,00) | 29 | 80,00 (66,00; 87,00) |
| **HF (Belastung)** | 25 | 131,00 (107,00; 153,00) | 7 | 125,00 (110,00; 153,00) | 29 | 114,00 (97,00; 127,00) |
| **RRsys (Ruhe)** | 21 | 116,00 (101,00; 130,00) | 6 | 100,50 (100,00; 132,00) | 23 | 112,00 (103,00; 131,00) |
| **RRsys (Belastung)** | 23 | 143,00 (133,00; 190,00) | 7 | 171,00 (98,00; 186,00) | 25 | 135,00 (107,00; 156,00) |
| **RRdia (Ruhe)** | 22 | 77,50 (64,00; 85,00) | 6 | 77,50 (67,00; 80,00) | 23 | 72,00 (69,00; 83,00) |
| **RRdia (Belastung)** | 24 | 80,50 (67,00; 94,00) | 7 | 97,00 (65,00; 108,00) | 25 | 74,00 (65,00; 85,00) |
| **AF (Ruhe)** | 23 | 17,00 (15,00; 19,00) | 7 | 17,00 (16,00; 24,00) | 29 | 19,00 (16,00; 24,00) |
| **AF (Belastung)** | 25 | 32,00 (29,00; 38,00) | 7 | 35,00 (30,00; 36,00) | 29 | 35,00 (30,00; 43,00) |
| **$AF_{max}$ %** | 25 | 120,92 (106,30; 139,96) | 7 | 119,20 (99,76; 125,83) | 29 | 123,30 (109,27; 160,72) |
| **$EqCO_2$ (Ruhe)** | 25 | 34,00 (32,00; 39,00) | 6 | 34,00 (32,00; 41,00) | 29 | 44,00 (37,00; 54,00) |
| **$EqCO_2$ (an AT)** | 24 | 32,00 (28,00; 34,00) | 6 | 30,50 (29,00; 39,00) | 26 | 43,50 (35,00; 59,00) |
| **$EqCO_2$ (min)** | 25 | 28,00 (26,00; 30,00) | 6 | 27,00 (26,00; 34,00) | 29 | 38,00 (33,00; 50,00) |
| **$PETCO_2$ (Ruhe)** | 25 | 33,50 (30,00; 34,00) | 6 | 32,00 (30,00; 37,00) | 26 | 26,00 (22,00; 31,00) |
| **$PETCO_2$ (an AT)** | 24 | 36,50 (33,50; 38,50) | 6 | 34,50 (31,00; 38,00) | 25 | 24,00 (22,00; 30,00) |
| **$PETCO_2$ (max)** | 25 | 38,50 (36,00; 41,50) | 6 | 36,50 (34,00; 43,00) | 25 | 29,00 (26,00; 34,00) |
| **$VE/VCO_2$** | 25 | 32,00 (27,00; 34,00) | 7 | 34,00 (31,00; 36,00) | 29 | 45,00 (35,00; 64,00) |
| **$VO_2$ (Ruhe)** | 25 | 300,00 (260,00; 330,00) | 7 | 400,00 (300,00; 480,00) | 29 | 300,00 (230,00; 339,00) |
| **$VO_2$ (Ruhe) [ml/min/kg]** | 25 | 4,00 (3,42; 4,71) | 7 | 4,48 (4,00; 4,88) | 29 | 4,33 (3,54; 4,92) |
| **$VO_2$ (an AT)** | 24 | 730,00 (650,00; 830,00) | 7 | 780,00 (650,00; 935,00) | 25 | 487,00 (450,00; 550,00) |
| **$VO_2$ (an AT) [%]** | 24 | 74,73 (70,45; 86,75) | 7 | 69,64 (60,28; 86,15) | 25 | 54,00 (44,67; 63,94) |
| **$VO_2$ (an AT) [ml/min/kg]** | 24 | 10,39 (9,72; 11,32) | 7 | 8,90 (8,48; 11,40) | 25 | 7,58 (6,35; 8,55) |
| **$VO_2$ (max)** | 25 | 1160,0 (970,00; 1290,0) | 7 | 1350,0 (1090,0; 1440,0) | 29 | 720,00 (598,00; 841,00) |
| **$VO_2$ (max) [%]** | 25 | 72,40 (61,51; 82,01) | 7 | 66,65 (60,33; 88,54) | 29 | 49,33 (39,20; 59,25) |
| **$VO_2$ (max) [ml/min/kg]** | 25 | 16,43 (13,68; 18,99) | 7 | 15,49 (13,24; 17,56) | 29 | 10,55 (8,96; 13,18) |
| **VE (Ruhe)** | 24 | 10,25 (9,00; 12,00) | 7 | 15,00 (10,00; 18,00) | 28 | 12,00 (9,00; 16,50) |
| **VE (an AT)** | 23 | 22,00 (18,00; 27,00) | 7 | 27,00 (17,00; 28,00) | 25 | 21,00 (18,00; 26,00) |
| **VE (max)** | 25 | 47,00 (37,00; 57,00) | 7 | 50,00 (45,00; 84,00) | 29 | 44,00 (36,00; 48,00) |
| **Watt (AT)** | 23 | 52,00 (36,00; 52,00) | 7 | 52,00 (36,00; 52,00) | 24 | 36,00 (20,00; 36,00) |
| **Watt ($VO_2$max)** | 25 | 84,00 (68,00; 100,00) | 7 | 100,00 (84,00; 116,00) | 29 | 52,00 (52,00; 68,00) |
| **$SpO_2$ (Ruhe)** | 10 | 95,65 (93,50; 99,00) | 3 | 99,00 (92,70; 99,00) | 12 | 93,50 (90,50; 98,00) |
| **$SpO_2$ (Belastung)** | 5 | 93,00 (93,00; 98,00) | 3 | 93,00 (92,60; 99,00) | 12 | 90,70 (83,80; 95,80) |
| **$PaCO_2$** | 18 | 38,60 (32,80; 40,00) | 6 | 36,85 (35,20; 39,10) | 21 | 31,50 (29,10; 37,80) |
| **$PaO_2$** | 18 | 71,05 (66,00; 81,30) | 6 | 64,85 (60,10; 68,90) | 20 | 64,70 (57,65; 68,80) |
| **$AadO_2$** | 16 | 27,57 (24,30; 37,15) | 6 | 37,84 (28,10; 49,66) | 19 | 45,54 (30,60; 56,08) |
| **$PaETCO_2$** | 7 | 4,81 (3,99; 9,96) | 3 | 9,03 (1,67; 11,69) | 12 | 4,94 (3,65; 9,10) |

**Tabelle A10 - Signifikanzniveau Spiroergometrie (signifikante Werte hervorgehoben)**

| Variable | Alle Gruppen | 1 vs. 2 | 2 vs. 3 | 1 vs. 3 |
|---|---|---|---|---|
| **Belastungsdauer** | **<0,001** | 0,837 | **0,004** | **<0,001** |
| **Watt** (AT) | **0,001** | 0,696 | **0,005** | **0,001** |
| **Watt** ($VO_2$max) | **<0,001** | 0,353 | **0,001** | **<0,001** |
| **$VO_2$** (Ruhe) | **0,032** | 0,019 | **0,010** | 0,821 |
| **$VO_2$** (Ruhe) [ml/min/kg] | 0,518 | 0,236 | 0,484 | 0,573 |
| **$VO_2$** (an AT) | **<0,001** | 0,449 | **0,015** | **<0,001** |
| **$VO_2$** (an AT) [%] | **<0,001** | 0,345 | 0,030 | **<0,001** |
| **$VO_2$** (an AT) [ml/min/kg] | **<0,001** | 0,156 | 0,043 | **<0,001** |
| **$VO_2$** (max) | **<0,001** | 0,186 | **<0,001** | **<0,001** |
| **$VO_2$** (max) [%] | **<0,001** | 0,732 | **0,003** | **<0,001** |
| **$VO_2$** (max) [ml/min/kg] | **<0,001** | 0,732 | **0,002** | **<0,001** |
| **HF** (Ruhe) | 0,748 | 0,855 | 0,390 | 0,671 |
| **HF** (Belastung) | **0,044** | 0,945 | 0,105 | 0,021 |
| **RRsys** (Ruhe) | 0,697 | 0,502 | 0,435 | 0,681 |
| **RRsys** (Belastung) | 0,124 | 0,787 | 0,412 | 0,038 |
| **RRdia** (Ruhe) | 0,828 | 0,695 | 0,726 | 0,601 |
| **RRdia** (Belastung) | 0,283 | 0,478 | 0,157 | 0,267 |
| **$SpO_2$** (Ruhe) | 0,339 | 0,865 | 0,246 | 0,221 |
| **$SpO_2$** (Belastung) | 0,399 | 1,000 | 0,386 | 0,225 |
| **VE**(Ruhe) | 0,054 | 0,029 | 0,339 | 0,073 |
| **VE** (an AT) | 0,521 | 0,377 | 0,303 | 0,584 |
| **VE** (max) | 0,199 | 0,210 | 0,093 | 0,371 |
| **AF** (Ruhe) | 0,261 | 0,605 | 0,645 | 0,098 |
| **AF** (Belastung) | 0,702 | 0,732 | 0,826 | 0,404 |
| **AFmax %** | 0,793 | 0,732 | 0,562 | 0,633 |
| **$EqCO_2$** (Ruhe) | **0,003** | 0,980 | 0,105 | **<0,001** |
| **$EqCO_2$** (an AT) | **<0,001** | 0,815 | 0,026 | **<0,001** |
| **$EqCO_2$** (min) | **<0,001** | 0,861 | **0,044** | **<0,001** |
| **$VE/VCO_2$ slope** | **<0,001** | 0,156 | 0,057 | **<0,001** |
| **$PETCO_2$** (Ruhe) | **<0,001** | 0,782 | **0,013** | **<0,001** |
| **$PETCO_2$** (an AT) | **<0,001** | 0,323 | **0,013** | **<0,001** |
| **$PETCO_2$** (max) | **<0,001** | 0,565 | 0,017 | **<0,001** |
| **$PaCO_2$** | **0,043** | 0,764 | 0,075 | 0,026 |
| **$PaO_2$** | **0,009** | **0,042** | 1,000 | **0,004** |
| **$AaDO_2$** | **0,004** | 0,090 | 0,340 | **0,001** |
| **$PaETCO_2$** | 0,836 | 0,909 | 0,665 | 0,612 |

**Tabelle A11 - Deskriptive Daten Spiroergometrie der Gruppen 3/I und 3/II**

| | Gruppe 3/I (PCWP ≤ 15) | | Gruppe 3/II (PCWP > 15) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) | p-Wert |
| **Belastungsdauer** | 22 | 200,00 (162,00; 218,00) | 7 | 168,00 (138,00; 300,00) | 0,779 |
| **HF** (Ruhe) | 22 | 83,50 (68,00; 90,00) | 7 | 66,00 (61,00; 78,00) | **0,036** |
| **HF** (Belastung) | 22 | 115,50 (97,00; 127,00) | 7 | 100,00 (77,00; 127,00) | 0,231 |
| **RRsys** (Ruhe) | 17 | 112,00 (105,00; 120,00) | 6 | 112,50 (100,00; 133,00) | 0,889 |
| **RRsys** (Belastung) | 19 | 128,00 (105,00; 156,00) | 6 | 144,50 (120,00; 164,00) | 0,545 |
| **RRdia** (Ruhe) | 17 | 72,00 (69,00; 82,00) | 6 | 71,00 (69,00; 87,00) | 0,699 |
| **RRdia** (Belastung) | 19 | 68,00 (64,00; 85,00) | 6 | 80,50 (65,00; 92,00) | 0,483 |
| **AF** (Ruhe) | 22 | 19,50 (16,00; 24,00) | 7 | 17,00 (12,00; 24,00) | 0,557 |
| **AF** (Belastung) | 22 | 35,00 (31,00; 45,00) | 7 | 34,00 (30,00; 39,00) | 0,721 |
| **AFmax** % | 22 | 129,12 (109,27; 162,93) | 7 | 112,69 (108,77; 147,96) | 0,575 |
| **$EqCO_2$** (Ruhe) | 22 | 46,00 (37,00; 55,00) | 7 | 38,50 (32,00; 48,00) | 0,103 |
| **$EqCO_2$** (an AT) | 21 | 45,00 (37,00; 60,00) | 5 | 35,00 (29,00; 48,00) | 0,091 |
| **$EqCO_2$** (min) | 22 | 38,50 (34,00; 54,00) | 7 | 35,00 (22,00; 46,00) | 0,168 |
| **$PETCO_2$** (Ruhe) | 20 | 25,25 (21,50; 31,00) | 6 | 26,50 (25,00; 35,00) | 0,201 |
| **$PETCO_2$** (an AT) | 20 | 25,00 (19,00; 30,00) | 5 | 24,00 (24,00; 37,50) | 0,307 |
| **$PETCO_2$** (max) | 19 | 29,00 (23,00; 33,00) | 6 | 30,50 (26,00; 42,00) | 0,307 |
| **$VE/VCO_2$** slope | 22 | 43,50 (35,00; 65,00) | 7 | 45,00 (29,00; 47,00) | 0,358 |
| **$VO_2$** (Ruhe) | 22 | 315,00 (230,00; 340,00) | 7 | 260,00 (230,00; 310,00) | 0,176 |
| **$VO_2$ (Ruhe) [ml/min/kg]** | 22 | 4,38 (3,55; 4,92) | 7 | 4,03 (3,07; 4,52) | 0,212 |
| **$VO_2$** (an AT) | 20 | 480,00 (425,00; 535,00) | 5 | 530,00 (530,00; 810,00) | 0,174 |
| **$VO_2$** (an AT) [%] | 20 | 51,81 (44,15; 62,07) | 5 | 63,25 (54,00; 78,81) | 0,248 |
| **$VO_2$** (an AT) [ml/min/kg] | 20 | 7,55 (6,19; 8,76) | 5 | 8,53 (6,88; 8,55) | 0,455 |
| **$VO_2$** (max) | 22 | 715,00 (580,00;841,00) | 7 | 750,00 (610,00;1320,0) | 0,740 |
| **$VO_2$** (max) [%] | 22 | 49,18 (38,28; 58,20) | 7 | 49,33 (43,59; 82,94) | 0,333 |
| **$VO_2$** (max) [ml/min/kg] | 22 | 10,78 (8,76; 13,18) | 7 | 10,51 (9,74; 13,89) | 0,919 |
| **VE** (Ruhe) | 21 | 12,00 (11,00; 18,00) | 7 | 10,00 (7,00; 12,00) | **0,028** |
| **VE** (an AT) | 20 | 21,00 (18,00; 27,00) | 5 | 19,00 (18,00; 20,00) | 0,375 |
| **VE** (max) | 22 | 47,00 (38,00; 48,00) | 7 | 35,00 (33,00; 43,00) | **0,038** |
| **Watt** (AT) | 19 | 20,00 (20,00; 36,00) | 5 | 36,00 (36,00; 36,00) | 0,459 |
| **Watt** ($VO_2$max) | 22 | 52,00 (52,00; 68,00) | 7 | 52,00 (36,00; 84,00) | 0,806 |
| **$SpO_2$** (Ruhe) | 9 | 93,60 (91,00; 98,00) | 3 | 93,40 (89,80; 98,00) | 0,711 |
| **$SpO_2$** (Belastung) | 10 | 86,50 (83,60; 95,00) | 2 | 95,60 (94,60; 96,60) | 0,283 |
| **$PaCO_2$** | 15 | 31,30 (27,90; 35,20) | 6 | 38,60 (32,90; 40,00) | 0,052 |
| **$PaO_2$** | 14 | 65,10 (53,70; 70,00) | 6 | 61,65 (58,00; 67,60) | 0,902 |
| **$AaDO_2$** | 14 | 45,10 (30,60; 57,79) | 5 | 45,54 (35,73; 46,17) | 0,643 |
| **$PaETCO_2$** | 8 | 5,67 (4,03; 9,10) | 4 | 2,81 (1,56; 7,00) | 0,174 |

**Tabelle A12 - Deskriptive Daten der Echokardiographie in der Gesamtgruppe**

| Variable | N | Median (Q1; Q3) |
|---|---|---|
| **LVEDD** | 72 | 47,50 (42,50; 51,00) |
| **E/A** | 55 | 0,90 (0,73; 1,10) |
| **E‘** | 54 | 9,65 (7,70; 11,70) |
| **E/E‘** | 54 | 7,20 (5,70; 10,00) |
| **LVESD** | 46 | 27,00 (24,00; 32,00) |
| **sysΔ$P_{max}$** | 63 | 50,00 (32,00; 74,00) |
| **TAPSE** | 72 | 22,00 (18,50; 25,00) |

**Tabelle A13 - Deskriptive Daten Echokardiographie der Gruppen 1-3**

| | Gruppe 1 (mPAP ≤ 20) | | Gruppe 2 (20 < mPAP < 25) | | Gruppe 3 (mPAP ≥ 25) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) |
| **LVEDD** | 22 | 46,00 (43,00; 50,00) | 7 | 50,00 (44,00; 51,00) | 26 | 43,50 (39,00; 51,00) |
| **E/A** | 18 | 1,00 (0,80; 1,10) | 7 | 0,90 (0,60; 1,10) | 15 | 0,80 (0,68; 1,10) |
| **E‘** | 17 | 9,60 (7,70; 11,70) | 7 | 9,00 (7,60; 11,70) | 16 | 9,00 (6,55; 10,50) |
| **E/E‘** | 16 | 7,30 (5,60; 8,80) | 7 | 8,00 (6,70; 11,00) | 16 | 9,00 (6,00; 12,00) |
| **LVESD** | 14 | 29,50 (26,00; 33,00) | 4 | 31,50 (18,50; 38,50) | 17 | 27,00 (22,00; 31,00) |
| **sysΔ$P_{max}$** | 18 | 37,50 (31,00; 45,00) | 3 | 37,00 (26,00; 47,00) | 29 | 71,00 (55,00; 81,00) |
| **TAPSE** | 21 | 25,00 (22,00; 27,00) | 7 | 24,00 (23,00; 31,00) | 26 | 19,50 (15,00; 22,00) |

**Tabelle A14 - Signifikanzniveau Echokardiographie (signifikante Werte hervorgehoben)**

| Variable | Alle Gruppen | 1 vs. 2 | 2 vs. 3 | 1 vs. 3 |
|---|---|---|---|---|
| **LVEDD** | 0,307 | 0,284 | 0,193 | 0,351 |
| **E/A** | 0,500 | 0,429 | 0,888 | 0,277 |
| **E‘** | 0,785 | 0,679 | 0,893 | 0,504 |
| **E/E‘** | 0,491 | 0,638 | 0,349 | 0,308 |
| **LVESD** | 0,785 | 0,915 | 0,788 | 0,474 |
| **sysΔPmax** | **< 0,001** | 0,880 | **0,013** | **< 0,001** |
| **TAPSE** | **0,003** | 0,670 | **0,011** | **0,003** |

**Tabelle A15 - Deskriptive Daten Echokardiographie der Gruppen 3/I und 3/II**

| | Gruppe 3/I (PCWP ≤ 15) | | Gruppe 3/II (PCWP > 15) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median (Q1; Q3) | | Median (Q1; Q3) | p-Wert |
| **LVEDD** | 20 | 43,50 (38,50; 51,00) | 6 | 46,00 (40,00; 50,00) | 0,951 |
| **E/A** | 11 | 0,80 (0,68; 1,20) | 4 | 0,86 (0,69; 1,02) | 0,896 |
| **E‘** | 11 | 9,00 (6,10; 12,00) | 5 | 9,00 (7,50; 9,70) | 0,532 |
| **E/E‘** | 11 | 9,00 (5,00; 12,00) | 5 | 11,90 (7,00; 12,00) | 0,650 |
| **LVESD** | 12 | 25,50 (21,50; 30,50) | 5 | 30,00 (27,00; 32,00) | 0,459 |
| **sysΔPmax** | 22 | 73,00 (57,00; 84,00) | 7 | 60,00 (38,00; 73,00) | 0,103 |
| **TAPSE** | 21 | 20,00 (15,00; 22,00) | 5 | 18,00 (17,00; 22,00) | 0,948 |

**Tabelle A16 - Deskriptive Daten Hämodynamik gesamt**

| Variable | N | Median (Q1; Q3) |
|---|---|---|
| **Alter** | 69 | 68,00 (55,00; 72,00) |
| **Größe** | 69 | 165,00 (160,00; 170,00) |
| **Gewicht** | 69 | 70,00 (62,00; 82,00) |
| **BSA** | 69 | 1,79 (1,67; 1,95) |
| **HB [mmol/l]** | 69 | 7,95 (7,32; 8,80) |
| **HB [g/dl]** | 69 | 12,81 (11,79; 14,18) |
| **HF** | 69 | 71,00 (66,00; 83,00) |
| **mSAP** | 65 | 95,00 (86,00; 104,00) |
| **mPAP** | 65 | 24,00 (18,00; 40,00) |
| **PCWP** | 69 | 8,00 (6,00; 12,00) |
| **ZVD** | 69 | 4,00 (2,00; 7,00) |
| **TPG** | 65 | 15,00 (9,00; 30,00) |
| **HZV (Tabelle)** | 67 | 4,29 (3,61; 4,84) |
| **HZV (Fick)** | 29 | 5,06 (3,64; 6,22) |
| **SVR** | 61 | 21,67 (18,20; 26,28) |
| **PVR** | 61 | 3,21 (2,03; 7,34) |
| **CI** | 65 | 2,32 (1,94; 2,58) |
| **SAPs** | 64 | 141,00 (125,00; 160,50) |
| **SAPd** | 64 | 69,50 (62,50; 75,50) |
| **PAPs** | 67 | 45,00 (32,00; 73,00) |
| **PAPd** | 67 | 15,00 (9,00; 25,00) |
| **$artpO_2$** | 53 | 68,20 (59,30; 86,30) |
| **$artpCO_2$** | 53 | 37,50 (34,10; 40,60) |
| **$artSO_2$** | 67 | 95,50 (92,70; 97,60) |
| **$venSO_2$** | 68 | 67,50 (60,45; 72,45) |
| **$avDO_2$** | 67 | 4,48 (4,02; 5,40) |
| **$VO_2$ (Tabelle)** | 69 | 180,28 (168,56; 210,77) |
| **$VO_2$ (Messung)** | 29 | 210,00 (176,00; 284,00) |
| **HZV (Thermo)** | 53 | 5,20 (4,50; 6,07) |
| **$O_2$/HF** | 29 | 2,60 (2,22; 4,10) |
| **SV** | 64 | 58,19 (44,34; 65,25) |

**Tabelle A17 - Deskriptive Daten Hämodynamik der Gruppen 1-3**

| | Gruppe 1 (mPAP ≤ 20) | | Gruppe 2 (20 < mPAP < 25) | | Gruppe 3 (mPAP ≥ 25) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median | N | Median | N | Median |
| **Alter** | 26 | 67,00 (55,00; 71,00) | 7 | 62,00 (48,00; 72,00) | 32 | 69,00 (58,50; 73,50) |
| **Größe** | 26 | 165,00 (164,00; 172,00) | 7 | 175,00 (158,00; 180,00) | 32 | 163,00 (157,50; 168,50) |
| **Gewicht** | 26 | 71,50 (65,00; 83,00) | 7 | 82,00 (78,00; 105,00) | 32 | 64,00 (59,50; 79,50) |
| **BSA** | 26 | 1,80 (1,71; 1,94) | 7 | 1,98 (1,81; 2,20) | 32 | 1,72 (1,61; 1,88) |
| **HB [mmol/l]** | 26 | 7,91 (7,02; 8,59) | 7 | 8,39 (7,71; 9,07) | 32 | 7,88 (7,32; 8,89) |
| **HB [g/dl]** | 26 | 12,73 (11,31; 13,84) | 7 | 13,52 (12,42; 14,61) | 32 | 12,69 (11,79; 14,32) |
| **HF** | 26 | 67,50 (60,00; 77,00) | 7 | 70,00 (62,00; 78,00) | 32 | 74,00 (69,50; 86,50) |
| **mSAP** | 26 | 98,50 (91,00; 106,00) | 7 | 98,00 (93,00; 112,00) | 32 | 90,00 (80,50; 100,50) |
| **mPAP** | 26 | 17,00 (15,00; 19,00) | 7 | 22,00 (21,00; 24,00) | 32 | 40,50 (31,00; 52,00) |
| **PCWP** | 26 | 7,00 (5,00; 9,00) | 7 | 9,00 (7,00; 17,00) | 32 | 9,50 (4,00; 14,00) |
| **ZVD** | 26 | 2,00 (1,00; 5,00) | 7 | 4,00 (4,00; 7,00) | 32 | 7,00 (3,50; 9,50) |
| **TPG** | 26 | 9,00 (7,00; 11,00) | 7 | 12,00 (5,00; 17,00) | 32 | 31,50 (18,00; 45,50) |
| **HZV (Tabelle)** | 26 | 4,40 (3,87; 4,87) | 7 | 4,45 (4,21; 5,30) | 30 | 3,93 (3,11; 4,56) |
| **HZV (Fick)** | 11 | 5,15 (4,57; 7,93) | 3 | 6,68 (6,02; 7,85) | 11 | 3,64 (2,48; 6,19) |
| **SVR** | 24 | 21,86 (19,74; 24,88) | 7 | 20,51 (18,67; 25,06) | 30 | 23,09 (17,88; 28,64) |
| **PVR** | 24 | 2,09 (1,80; 2,26) | 7 | 1,39 (1,27; 3,21) | 30 | 7,57 (4,55; 11,28) |
| **CI** | 24 | 2,48 (2,28; 2,65) | 7 | 2,32 (2,12; 2,66) | 30 | 2,14 (1,84; 2,52) |
| **SAPs** | 25 | 151,00 (133,00; 160,00) | 6 | 148,00 (132,00; 157,00) | 31 | 139,00 (105,00; 162,00) |
| **SAPd** | 25 | 68,00 (62,00; 79,00) | 6 | 76,50 (69,00; 80,00) | 31 | 70,00 (64,00; 72,00) |
| **PAPs** | 25 | 29,00 (26,00; 32,00) | 7 | 39,00 (34,00; 48,00) | 31 | 68,00 (52,00; 85,00) |
| **PAPd** | 25 | 9,00 (6,00; 12,00) | 7 | 10,00 (9,00; 13,00) | 31 | 25,00 (19,00; 32,00) |
| **$artpO_2$** | 22 | 83,25 (74,30; 94,50) | 5 | 67,00 (66,70; 87,10) | 26 | 60,85 (50,60; 71,90) |
| **$artpCO_2$** | 22 | 37,15 (35,10; 39,00) | 5 | 41,30 (37,60; 42,10) | 26 | 36,25 (30,80; 40,90) |
| **$artSO_2$** | 26 | 97,10 (94,40; 98,00) | 7 | 96,00 (94,40; 97,90) | 30 | 93,20 (88,50; 95,70) |
| **$venSO_2$** | 26 | 71,40 (69,50; 74,80) | 7 | 70,60 (66,70; 73,00) | 31 | 61,20 (54,10; 67,00) |
| **$avDO_2$** | 26 | 4,21 (3,98; 4,55) | 7 | 4,36 (3,74; 5,29) | 30 | 5,05 (4,32; 6,19) |
| **$VO_2$ (Tabelle)** | 26 | 180,73 (171,50; 193,25) | 7 | 231,50 (172,27; 251,07) | 32 | 176,94 (165,32; 201,69) |
| **$VO_2$ (Messung)** | 11 | 220,00 (187,20; 324,00) | 3 | 294,00 (270,00; 432,00) | 11 | 177,00 (157,00; 284,00) |
| **HZV (Thermo)** | 25 | 5,40 (4,55; 6,50) | 5 | 5,70 (5,37; 5,80) | 23 | 4,75 (4,45; 5,93) |
| **$O_2$/HF** | 11 | 2,76 (2,46; 5,00) | 3 | 4,39 (4,35; 6,17) | 11 | 2,22 (2,00; 3,61) |
| **SV** | 25 | 60,91 (55,66; 73,82) | 7 | 63,56 (62,42; 69,00) | 28 | 47,89 (38,04; 60,50) |

**Tabelle A18 - Signifikanzniveau Hämodynamik (signifikante Werte hervorgehoben)**

| Variable | Test über alle Gruppen | Gruppe 1 vs. 2 | Gruppe 2 vs. 3 | Gruppe 1 vs. 3 |
|---|---|---|---|---|
| **Alter** | 0,392 | 0,481 | 0,241 | 0,348 |
| **Größe** | 0,061 | 0,643 | 0,153 | 0,029 |
| **Gewicht** | **0,020** | 0,067 | **0,011** | 0,110 |
| **BSA** | **0,022** | 0,078 | **0,016** | 0,093 |
| **HB [mmol/l]** | 0,359 | 0,152 | 0,272 | 0,590 |
| **HB [g/dl]** | 0,392 | 0,152 | 0,272 | 0,590 |
| **HF** | 0,126 | 0,758 | 0,158 | 0,068 |
| **mSAP** | 0,087 | 0,692 | 0,099 | 0,060 |
| **mPAP** | **<0,001** | **<0,001** | **<0,001** | **<0,001** |
| **PCWP** | 0,143 | 0,080 | 0,508 | 0,128 |
| **ZVD** | **<0,001** | 0,043 | 0,377 | **<0,001** |
| **TPG** | **<0,001** | 0,674 | **<0,001** | **<0,001** |
| **HZV (Tabelle)** | 0,056 | 0,567 | 0,074 | 0,042 |
| **HZV (Fick)** | 0,053 | 0,312 | 0,073 | 0,045 |
| **SVR** | 0,648 | 0,450 | 0,561 | 0,465 |
| **PVR** | **<0,001** | 0,603 | **<0,001** | **<0,001** |
| **CI** | 0,062 | 0,422 | 0,245 | 0,025 |
| **SAPs** | 0,272 | 0,920 | 0,354 | 0,129 |
| **SAPd** | 0,202 | 0,176 | 0,063 | 0,638 |
| **PAPs** | **<0,001** | **0,002** | **<0,001** | **<0,001** |
| **PAPd** | **<0,001** | 0,102 | **<0,001** | **<0,001** |
| **$artpO_2$** | **<0,001** | 0,236 | 0,307 | **<0,001** |
| **$artpCO_2$** | 0,281 | 0,134 | 0,133 | 0,828 |
| **$artSO_2$** | **<0,001** | 0,467 | 0,078 | **<0,001** |
| **$venSO_2$** | **<0,001** | 0,428 | 0,025 | **<0,001** |
| **$avDO_2$** | **0,015** | 0,758 | 0,163 | **0,004** |
| **$VO_2$ (Tabelle)** | 0,285 | 0,230 | 0,134 | 0,491 |
| **$VO_2$ (Messung)** | 0,076 | 0,102 | 0,073 | 0,140 |
| **HZV (Thermo)** | 0,305 | 0,469 | 0,126 | 0,337 |
| **$O_2$/HF** | **0,011** | 0,102 | **0,010** | 0,039 |
| **SV** | **0,001** | 0,284 | **0,003** | **0,003** |

**Tabelle A19 - Deskriptive Daten Hämodynamik der Gruppen 3/I und 3/II**

| | Gruppe 3/I ( PCWP ≤ 15) | | Gruppe 3/II ( PCWP > 15) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) | p-Wert |
| **Alter** | 25 | 68,00 (59,00; 72,00) | 7 | 72,00 (55,00; 77,00) | 0,315 |
| **Größe** | 25 | 165,00 (158,00; 169,00) | 7 | 157,00 (156,00; 164,00) | 0,100 |
| **Gewicht** | 25 | 65,00 (59,00; 81,00) | 7 | 62,00 (60,00; 78,00) | 1,000 |
| **BSA** | 25 | 1,72 (1,65; 1,87) | 7 | 1,61 (1,59; 1,89) | 0,665 |
| **HB [mmol/l]** | 25 | 8,04 (7,40; 8,97) | 7 | 7,61 (6,70; 8,00) | 0,132 |
| **HB [g/dl]** | 25 | 12,95 (11,92; 14,45) | 7 | 12,26 (10,79; 12,89) | 0,132 |
| **HF** | 25 | 76,00 (70,00; 87,00) | 7 | 71,00 (69,00; 79,00) | 0,479 |
| **mSAP** | 25 | 94,00 (80,00; 101,00) | 7 | 88,00 (81,00; 91,00) | 0,767 |
| **mPAP** | 25 | 41,00 (31,00; 53,00) | 7 | 39,00 (31,00; 48,00) | 0,802 |
| **PCWP** | 25 | 7,00 (4,00; 12,00) | 7 | 19,00 (15,00; 22,00) | **<0,001** |
| **ZVD** | 25 | 5,00 (3,00; 8,00) | 7 | 8,00 (5,00; 12,00) | 0,104 |
| **TPG** | 24 | 18,00 (9,50; 26,50) | 7 | 3,00 (1,00; 8,00) | **0,021** |
| **HZV (Tabelle)** | 24 | 3,93 (3,16; 4,58) | 6 | 3,45 (2,45; 4,56) | 0,406 |
| **HZV (Fick)** | 9 | 4,52 (2,60; 6,19) | 2 | 3,04 (2,44; 3,64) | 0,346 |
| **SVR** | 24 | 21,75 (17,87; 27,36) | 6 | 29,52 (17,88; 33,56) | 0,195 |
| **PVR** | 24 | 8,11 (5,42; 13,13) | 6 | 5,28 (2,63; 8,85) | 0,108 |
| **CI** | 24 | 2,14 (1,88; 2,55) | 6 | 1,95 (1,52; 2,32) | 0,378 |
| **SAPs** | 24 | 143,50 (106,00; 162,00) | 7 | 135,00 (100,00; 140,00) | 0,539 |
| **SAPd** | 24 | 69,50 (64,50; 72,00) | 7 | 70,00 (62,00; 96,00) | 0,492 |
| **PAPs** | 24 | 70,50 (52,50; 86,50) | 7 | 61,00 (42,00; 83,00) | 0,478 |
| **PAPd** | 24 | 26,50 (17,00; 32,00) | 7 | 23,00 (22,00; 25,00) | 0,653 |
| **$artpO_2$** | 22 | 59,50 (50,50; 67,60) | 4 | 76,55 (58,80; 115,25) | 0,136 |
| **$artpCO_2$** | 22 | 34,70 (30,20; 40,00) | 4 | 44,55 (40,90; 54,10) | **0,007** |
| **$artSO_2$** | 24 | 93,15 (87,60; 95,60) | 6 | 93,55 (89,40; 96,80) | 0,7564 |
| **$venSO_2$** | 24 | 61,65 (57,85; 67,95) | 7 | 55,20 (51,30; 66,80) | 0,186 |
| **$avDO_2$** | 24 | 5,05 (4,50; 5,57) | 6 | 5,34 (4,31; 6,58) | 0,756 |
| **$VO_2$ (Tabelle)** | 25 | 177,12 (168,56; 210,77) | 7 | 165,96 (161,24; 200,19) | 0,327 |
| **$VO_2$ (Messung)** | 9 | 190,00 (165,33; 284,00) | 2 | 156,22 (155,43; 157,00) | 0,099 |
| **HZV (Thermo)** | 18 | 4,81 (4,45; 5,93) | 5 | 4,57 (4,50; 5,32) | 0,655 |
| **$O_2$/ HF** | 9 | 2,33 (2,00; 3,61) | 2 | 2,20 (2,18; 2,22) | 0,814 |
| **SV** | 22 | 47,89 (42,12; 60,26) | 6 | 46,96 (35,56; 60,75) | 0,737 |

**Tabelle A20 - Deskriptive Daten Laborwerte der Gesamtgruppe**

| Variable | N | Median (Q1; Q3) |
|---|---|---|
| **HK** | 72 | 0,41 (0,37; 0,44) |
| **HB [mmol/l]** | 74 | 8,25 (7,50; 9,20) |
| **HB [g/dl]** | 74 | 13,28 (12,08; 14,81) |
| **MCV [fl]** | 72 | 90,90 (86,50; 93,60) |
| **Harnsäure [mg/dl]** | 20 | 5,39 (4,57; 7,54) |
| **Kreatinin [mg/dl]** | 73 | 0,93 (0,77; 1,13) |
| **NT-proBNP [pg/ml]** | 4 | 2177,5 (1042,0; 2880,0) |
| **Natrium [mmol/l]** | 72 | 139,00 (138,00; 141,00) |
| **Kalium [mmol/l]** | 71 | 4,10 (3,70; 4,30) |
| **Glukose [mg/dl]** | 59 | 100,91 (91,90; 124,34) |
| **LDH [µkatal/l]** | 50 | 3,97 (3,37; 4,78) |
| **ASAT [µkatal/l]** | 68 | 0,39 (0,29; 0,52) |
| **ALAT [µkatal/l]** | 71 | 0,39 (0,26; 0,59) |
| **γGT [µkatal/l]** | 68 | 0,59 (0,37; 1,03) |

**Tabelle A21 - Deskriptive Daten Labor der Gruppen 1-3**

| | Gruppe 1 (mPAP ≤ 20) | | Gruppe 2 (20 < mPAP < 25) | | Gruppe 3 (mPAP ≥ 25) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) |
| **HK** | 25 | 0,41 (0,37; 0,43) | 7 | 0,42 (0,38; 0,46) | 30 | 0,40 (0,36; 0,46) |
| **HB [mmol/l]** | 26 | 8,05 (7,40; 8,70) | 7 | 8,60 (7,80; 9,30) | 31 | 8,00 (7,20; 9,40) |
| **HB [g/dl]** | 26 | 12,96 (11,91; 14,01) | 7 | 13,85 (12,56; 14,97) | 31 | 12,88 (11,59; 15,13) |
| **MCV [fl]** | 25 | 89,80 (86,60; 92,80) | 7 | 91,70 (86,60; 94,00) | 30 | 89,70 (83,50; 93,40) |
| **Harnsäure [mg/dl]** | 7 | 4,74 (3,90; 5,53) | 3 | 7,38 (6,32; 7,95) | 8 | 5,56 (4,80; 7,93) |
| **Kreatinin [mg/dl]** | 26 | 0,81 (0,68; 0,97) | 6 | 1,01 (0,82; 1,27) | 31 | 1,03 (0,85; 1,30) |
| **NT-proBNP [pg/ml]** | 1 | | - | | 2 | |
| **Natrium [mmol/l]** | 26 | 139,50 (138,00; 142,00) | 7 | 140,00 (139,00; 141,00) | 30 | 139,00 (137,00; 140,00) |
| **Kalium [mmol/l]** | 26 | 4,10 (3,90; 4,30) | 7 | 4,20 (3,50; 4,30) | 29 | 4,00 (3,60; 4,30) |
| **Glukose [mg/dl]** | 21 | 97,31 (93,70; 117,13) | 6 | 103,62 (95,51; 108,12) | 25 | 106,32 (84,69; 129,74) |
| **LDH [µkatal/l]** | 21 | 3,80 (3,37; 4,22) | 5 | 3,61 (3,46; 3,95) | 21 | 4,22 (3,66; 5,16) |
| **ASAT [µkatal/l]** | 24 | 0,34 (0,27; 0,42) | 7 | 0,29 (0,27; 0,41) | 28 | 0,51 (0,39; 0,61) |
| **ALAT [µkatal/l]** | 26 | 0,39 (0,27; 0,52) | 7 | 0,28 (0,26; 0,90) | 29 | 0,44 (0,32; 0,75) |
| **γGT [µkatal/l]** | 25 | 0,37 (0,33; 0,79) | 7 | 0,68 (0,58; 1,10) | 27 | 0,67 (0,46; 1,80) |

**Tabelle A22 - Signifikanzniveau Laborwerte nach mPAP (signifikante Werte hervorgehoben)**

| Variable | Test über alle Gruppen | Gruppe 1 vs. 2 | Gruppe 2 vs. 3 | Gruppe 1 vs. 3 |
|---|---|---|---|---|
| **HK** | 0,837 | 0,509 | 0,642 | 0,946 |
| **HB [mmol/l]** | 0,590 | 0,234 | 0,474 | 0,835 |
| **HB [g/dl]** | 0,590 | 0,234 | 0,474 | 0,835 |
| **MCV [fl]** | 0,638 | 0,350 | 0,415 | 0,787 |
| **Harnsäure [mg/dl]** | 0,185 | 0,052 | 0,414 | 0,324 |
| **Kreatinin [mg/dl]** | **0,013** | 0,192 | 0,773 | **0,003** |
| **Natrium [mmol/l]** | 0,159 | 0,964 | 0,203 | 0,081 |
| **Kalium [mmol/l]** | 0,464 | 0,611 | 0,841 | 0,214 |
| **Glukose [mg/dl]** | 0,980 | 0,639 | 0,960 | 0,938 |
| **LDH [mmol/l]** | 0,204 | 0,820 | 0,143 | 0,138 |
| **ASAT [µkatal/l]** | **0,004** | 0,619 | **0,012** | **0,005** |
| **ALAT [µkatal/l]** | 0,675 | 0,724 | 0,617 | 0,408 |
| **gGT [µkatal/l]** | **0,015** | 0,058 | 0,898 | **0,007** |

**Tabelle A23 - Deskriptive Labordaten Patienten der Gruppen 3/I und 3/II**

| | Gruppe 3/I (PCWP ≤ 15) | | Gruppe 3/II (PCWP > 15) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Median (Q1; Q3) | N | Median (Q1; Q3) | p-Wert |
| **HK** | 24 | 0,40 (0,36; 0,47) | 6 | 0,39 (0,33; 0,44) | 0,407 |
| **HB [mmol/l]** | 25 | 8,00 (7,50; 9,50) | 6 | 7,70 (6,20; 8,90) | 0,220 |
| **HB [g/dl]** | 25 | 12,88 (12,08; 15,30) | 6 | 12,40 (9,98; 14,33) | 0,220 |
| **MCV [fl]** | 24 | 88,35 (83,50; 93,05) | 6 | 92,30 (88,50; 98,30) | 0,351 |
| **Harnsäure [mg/dl]** | 6 | 5,16 (4,55; 7,71) | 2 | 7,51 (5,86; 9,16) | 0,182 |
| **Kreatinin [mg/dl]** | 25 | 1,02 (0,81; 1,14) | 6 | 1,24 (0,94; 1,41) | 0,161 |
| **NT-proBNP** | 2 | 2177,5 (2031,0; 2324,0) | 0 | - | - |
| **Natrium [mmol/l]** | 24 | 139,00 (137,00; 140,50) | 6 | 137,50 (136,00; 140,00) | 0,404 |
| **Kalium [mmol/l]** | 23 | 4,10 (3,80; 4,30) | 6 | 3,39 (3,00; 3,60) | **0,049** |
| **Glukose [mg/dl]** | 19 | 108,12 (84,69; 133,35) | 6 | 95,51 (81,09; 124,34) | 0,567 |
| **LDH [µkatal/l]** | 16 | 4,15 (3,46; 5,06) | 5 | 5,16 (4,05; 6,21) | 0,509 |
| **ASAT [µkatal/l]** | 23 | 0,50 (0,37; 0,58) | 5 | 0,61 (0,40; 0,88) | 0,384 |
| **ALAT [µkatal/l]** | 24 | 0,46 (0,33; 0,76) | 5 | 0,44 (0,27; 0,52) | 0,707 |
| **γGT [µkatal/l]** | 22 | 0,72 (0,59; 1,60) | 5 | 0,46 (0,40; 1,80) | 0,662 |

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach Simonneau et al. [3] ..... 13
Abbildung 2 - Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association für pulmonale Hypertonie, modifiziert nach Madden [9] ..... 15
Abbildung 3 - In Deutschland zugelassene Medikamente für die Behandlung der PH, modifiziert nach Hoeper et al. [23] ..... 19
Abbildung 4 - Pulmonale Manifestationen des SLE modifiziert nach Kroegel et al. [29] ..... 21
Abbildung 5 - Diagnosekriterien systemischer Lupus erythematodes, modifiziert nach Kuhn et al. [31] ..... 22
Abbildung 6 - Klassifikation der Sklerodermie [38] [39] ..... 24
Abbildung 7 - Pulmonale Manifestation der rheumatoiden Arthritis nach Shaw et al. [56] ..... 29
Abbildung 8 - Echokardiographische Hinweise für einen Pulmonalen Hypertonus [7] [5] ..... 37
Abbildung 9 - Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen ..... 42
Abbildung 10 - Häufigkeit der Vorerkrankungen ..... 43
Abbildung 11 - Häufigkeitsverteilung Funktionelle Klassifikation in der Gesamtgruppe ..... 44
Abbildung 12 - Verteilung der glomerulären Filtrationsrate ..... 48
Abbildung 13 - ROC-Analyse mPAP mit Grenzwert 24 mmHg ..... 54
Abbildung 14 - Überlebensrate der Gesamtgruppe (über 60 Monate) ..... 55
Abbildung 15 - Kaplan-Meyer-Kurve für den Grenzwert mPAP 24 mmHg ..... 56
Abbildung 16 - Kaplan-Meyer-Kurve für den Grenzwert mPAP 25 mmHg ..... 56
Abbildung 17 - Überlebenskurven der drei Gruppen nach mPAP ..... 56

# Anhangsverzeichnis

Tabelle A1 - Erhobene Parameter aus der RHK-Untersuchung ..... 73
Tabelle A2 - Erhobene Spiroergometrieparameter ..... 74
Tabelle A3 - Erhobene Lungenfunktionsparameter ..... 75
Tabelle A4 - Erhobene echokardiographische Parameter ..... 76
Tabelle A5 - Erhobene Laborparameter ..... 76
Tabelle A6 - Deskriptive Daten Lungenfunktion Gesamtgruppe ..... 77
Tabelle A7 - Deskriptive Daten Lungenfunktion der Gruppen 1-3 ..... 78
Tabelle A8 - Deskriptive Daten Spiroergometrie Gesamtgruppe ..... 79
Tabelle A9 - Deskriptive Daten Spiroergometrie der Gruppen 1-3 ..... 80
Tabelle A10 - Signifikanzniveau Spiroergometrie (signifikante Werte hervorgehoben) ..... 81
Tabelle A11 - Deskriptive Daten Spiroergometrie der Gruppen 3/I und 3/II ..... 82
Tabelle A12 - Deskriptive Daten der Echokardiographie in der Gesamtgruppe ..... 83
Tabelle A13 - Deskriptive Daten Echokardiographie der Gruppen 1-3 ..... 83
Tabelle A14 - Signifikanzniveau Echokardiographie (signifikante Werte hervorgehoben) ..... 83
Tabelle A15 - Deskriptive Daten Echokardiographie der Gruppen 3/I und 3/II ..... 83
Tabelle A16 - Deskriptive Daten Hämodynamik gesamt ..... 84
Tabelle A17 - Deskriptive Daten Hämodynamik der Gruppen 1-3 ..... 85
Tabelle A18 - Signifikanzniveau Hämodynamik (signifikante Werte hervorgehoben) ..... 86
Tabelle A19 - Deskriptive Daten Hämodynamik der Gruppen 3/I und 3/II ..... 87
Tabelle A20 - Deskriptive Daten Laborwerte der Gesamtgruppe ..... 88
Tabelle A21 - Deskriptive Daten Labor der Gruppen 1-3 ..... 88
Tabelle A22 - Signifikanzniveau Laborwerte nach mPAP (signifikante Werte hervorgehoben) ..... 89
Tabelle A23 - Deskriptive Labordaten Patienten der Gruppen 3/I und 3/II ..... 89

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Neu vorgeschlagene hämodynamische Einteilung modifiziert nach Simonneau et al. [3] . 14
Tabelle 2 - Diagnosekriterien systemische Sklerose, modifiziert nach Asano et al. [36] ..... 23
Tabelle 3 - Myositiden im Überblick, modifiziert übernommen von Wiendl [44] ..... 25
Tabelle 4 - Lungenfunktionsdaten der einzelnen Gruppen nach mPAP ..... 45
Tabelle 5 - Univariate Analyse Stammdaten Gesamtgruppe ..... 49
Tabelle 6 - Univariate Analyse der funktionellen Klassifikation 3 und 4 mit Gruppe 2 als Referenzwert ..... 49
Tabelle 7 - Univariate Analyse Hämodynamik der Gesamtgruppe ..... 50
Tabelle 8 - Univariate Analyse der Lungenfunktionsuntersuchung der Gesamtgruppe ..... 51
Tabelle 9 - Univariate Analyse Spiroergometrie Gesamtgruppe ..... 52
Tabelle 10 - Univariate Analyse Echokardiographie Gesamtgruppe ..... 53
Tabelle 11 - Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankung in % in der Literatur ..... 60
Tabelle 12 - Beschriebene Überlebensraten in der Literatur ..... 65

# Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum Unterschrift

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Ralf Ewert für die motivierende und vor allem geduldige Betreuung dieser Arbeit. Dass er diese Arbeit trotz der großen räumlichen Distanz so unkompliziert möglich gemacht hat und stets ein offenes Ohr für alle Fragen und Probleme hatte, weiß ich sehr zu schätzen.

Diese umfassende Betreuung wurde zusätzlich durch Frau Kerstin Krull und Ihre liebevolle Koordination und Unterstützung ermöglicht. Sie war mir während der Entstehung dieser Arbeit und weit darüber hinaus eine große Stütze.

Auch möchte ich Frau Dr. Anne Obst dafür danken, dass sie die statistische Datenauswertung so geduldig unterstützt hat und jede weitere Veränderung dieser Arbeit lächelnd begleitet hat.

Meinem Ehemann Rafal möchte ich hier nicht nur dafür danken, dass er mir während der Entstehung dieser Arbeit den Rücken freigehalten hat, sondern auch dafür, dass er mich so selbstverständlich und selbstlos darin unterstützt, den Beruf neben der Familie zu ermöglichen.

Nicht zuletzt gehört mein Dank meinen Eltern, die mich mehr als alles andere geprägt und beeinflusst haben, deren Vorbild mich immer noch überall leitet und ohne deren Unterstützung ich niemals Ärztin geworden wäre. Ebenso danke ich meinen Geschwistern Katrin und Jan für ihre Ermutigungen und Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.

# Literatur


1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. *Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension.* Journal of the American College of Cardiology 2013; 62: D42-D50
2. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. *Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Europäische Leitlinien 2009.* Der Kardiologe 2010; 4: 189–207
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension.* The European respiratory journal 2019; 53: 1–13
4. Rosenkranz S, Diller G-P, Dumitrescu D, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Held M, Kaemmerer H, Klose H, Kovacs G, Konstantinides S, Lang IM, Lange TJ, Leuchte H, Mayer E, Olschewski A, Olschewski H, Olsson KM, Opitz C, Schermuly RT, Seeger W, Wilkens H, Hoeper MM. *Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension.* Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2019; 144: 1367–1372
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barberà J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol Ç, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Iung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GYH, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel M-P, Rigau D, Rosenkranz S, Völler H, Luis Zamorano J. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* European Heart Journal 2015; 37: 67–119
6. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review.* European Respiratory Journal 2009; 34: 888–894
7. Montani D, Günther S, Dorfmüller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, Jaïs X, Savale L, Artaud-Macari E, Price LC, Humbert M, Simonneau G and Sitbon O. *Pulmonary arterial hypertension.* Orphanet Journal of Rare Diseases 2013; 8: 2–21
8. Olschewski H, Olschewski A. *Pulmonale Hypertonie : Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.* Bremen: UNI-MED-Verl., 2011 ; S.38-47

9. Madden BP. *A Practical Clinical Approach to the Diagnosis and Treatment of Patients with Pulmonary Hypertension.* European cardiology 2015; 10: 102–107
10. Subias PE, Mir JAB, Suberviola V. *Current Diagnostic and Prognostic Assessment of Pulmonary Hypertension.* Revista Española de Cardiología (English Edition) 2010; 63: 583–596
11. Pepmueller PH. *Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology.* Missouri Medicine 2016; 113: 136–140
12. Olschewski H, Olschewski A. *Pulmonale Hypertonie: Pathophysiologie.* Bremen: UNI-MED-Verl., 2011; S.25-37
13. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension.* Journal of the American College of Cardiology 2004; 43: 13S-24S
14. Seeger W., Olschewski H., Grimminger F. *Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation. In:* Schäfers H-J (Hrsg.). Pulmonale Hypertonie. Berlin: Blackwell Wiss.-Verl., 2001; S.1-20
15. Theissen IL, Meissner A. *Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion.* Der Anaesthesist 1996; 45: 643–652
16. Schäfers, H-J (Hrsg.). *Pulmonale Hypertonie.* Berlin: Blackwell Wiss.-Verl., 2001; S.1-20
17. Balabanian K, Foussat A, Dorfmüller P, Durand-Gasselin I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimaniol A-C, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. *CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension.* American journal of respiratory and critical care medicine 2002; 165: 1419–1425
18. Itoh T, Nagaya N, Ishibashi-Ueda H, Kyotani S, Oya H, Sakamaki F, Kimura H, Nakanishi N. *Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Respirology 2006; 11: 158–163
19. Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Klose H, Opitz C, Hoeper MM. *Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie.* Der Kardiologe 2016; 10: 211–221
20. Olschewski H, Olschewski A. *Pulmonale Hypertonie :Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie.* Bremen: UNI-MED-Verl., 2011 ; S.87-115
21. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà J-A, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Corris P, D'Alto M, D'Andrea A, Delcroix M, Man F de, Gaine S, Ghio S, Gibbs S, Gumbiene L, Howard LS, Johnson M, Jurevičienė E, Kiely DG, Kovacs G, MacKenzie A, Marra AM, McCaffrey N, McCaughey P, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Reis A, Santos M, Saxer S, Tulloh RM, Ulrich S, Vonk Noordegraaf A, Peacock AJ. *ERS statement on exercise training and rehabilitation in*

*patients with severe chronic pulmonary hypertension.* The European respiratory journal 2019; 53: 1–25

22. Trow T.K. *Adjunct Therapy and Calcium Channel Blockers. In:* Klinger JR, Frantz RP (Hrsg.). Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension. New York, NY: Springer New York, 2015: 303–323
23. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. *Pulmonary Hypertension.* Deutsches Arzteblatt international 2017; 114: 73–84
24. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Tarner I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Müller-Ladner U. *Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis.* Annals of the rheumatic diseases 2017; 76: 1327–1339
25. *Rheumatologie. In:* Renz-Polster H, Krautzig S (Hrsg.). Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier Urban & Fischer, 2013: 1064–1121
26. Merkt W, Lorenz H-M, Fiehn C. *Mischkollagenose, Overlap-Kollagenose und undifferenzierte Kollagenose.* Aktuelle Rheumatologie 2017; 42: 316–322
27. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. *Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases. A systematic review of the literature.* Clinical rheumatology 2013; 32: 1519–1531
28. Martin Aringer MS. *Systemischer Lupus erythematodes.* Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2016: 537–543
29. Kroegel C, Costabel U. *Pulmonale Manifestationen extrapulmonaler Systemerkrankungen. In:* Kroegel C, Costabel U (Hrsg.). Klinische Pneumologie: Georg Thieme Verlag, 2014: 644–661
30. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JPA, Isenberg DA, Kallenberg CGM, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT. *Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis.* Annals of the rheumatic diseases 2012; 71: 1771–1782
31. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. *The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus.* Deutsches Arzteblatt international 2015; 112: 423–432

32. Gordon C, Amissah-Arthur M-B, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, Empson B, Griffiths B, Jayne D, Khamashta M, Lightstone L, Norton P, Norton Y, Schreiber K, Isenberg D. *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults.* Rheumatology (Oxford, England) 2018; 57: e1-e45
33. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F. *Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States.* Arthritis & Rheumatism 1998; 41: 778–799
34. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. *Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992.* Arthritis & Rheumatism 1999; 42: 46–50
35. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. *Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030.* Lupus 2014; 23: 1407–1411
36. Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, Takehara K, Hatano M, Fujimoto M, Mugii N, Ihn H. *Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis.* The Journal of dermatology 2018; 45: 633–691
37. Romanowska-Próchnicka K, Walczyk M, Olesińska M. *Recognizing systemic sclerosis. Comparative analysis of various sets of classification criteria.* Reumatologia 2016; 54: 296–305
38. Denton CP, Khanna D. *Systemic sclerosis.* The Lancet 2017; 390: 1685–1699
39. Fett N. *Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies.* Clinics in dermatology 2013; 31: 432–437
40. Silver RM. *Clinical aspects of systemic sclerosis (scleroderma).* Annals of the rheumatic diseases 1991; 50 Suppl 4: 854–861
41. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, Bali G, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances C, Jalili A, Just U, Kähäri V, Kárpáti S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panelius J, Parodi A, Petit A, Quaglino P, Ranki A, Sanchez Schmidt JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkötter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. *European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2017; 31: 1401–1424
42. Luderschmidt C. *Das CREST-Syndrom: Eine Variante der progressiven systemischen Sklerodermie mit protrahiertem Verlauf.* Deutsches Arzteblatt international 1987; 84: A1830-A1840

43. Hilton-Jones D. *Diagnosis and treatment of inflammatory muscle diseases.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2003; 74: 25-31
44. Wiendl H. *Myositissyndrome. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* lt. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2012: 1–43
45. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. *Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review.* Rheumatology (Oxford, England) 2015; 54: 50–63
46. Bohan Anthony, Peter James B. *Medical Progress. Polymyositis and Dermatomyositis.* The new england journal of medicine 1975; 292: 344–347
47. Laccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, Doria A. *The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis.* Journal of autoimmunity 2014; 48-49: 122–127
48. Raychaudhuri SP, Mitra A. *Polymyositis and dermatomyositis. Disease spectrum and classification.* Indian journal of dermatology 2012; 57: 366–370
49. Dalakas MC, Hohlfeld R. *Polymyositis and dermatomyositis.* The Lancet 2003; 362: 971–982
50. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, Visser M de, Hughes RA. *119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands.* Neuromuscular disorders : NMD 2004; 14: 337–345
51. *Polymyositis, Dermatomyositis. In:* Zierz S (Hrsg.). Muskelerkrankungen. Stuttgart: Thieme, 2014: 210–213
52. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, Pison C, Deligny C, Inamo J, Cottin V, Mouthon L, Launay D, Lambert M, Hatron P-Y, Rottat L, Humbert M, Hachulla E. *Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies. Data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature.* Medicine 2016; 95: e4911
53. Seiberlich B, Hunzelmann N, Roers A, Weber M, Schulze-Lohoff E. *Das Jo-1-Syndrom und seine klinischen Manifestationen.* Medizinische Klinik 2005; 100: 137–142
54. Monti S, Montecucco C, Cavagna L. *Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease.* Current opinion in rheumatology 2017; 29: 612–617
55. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X. *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts.* Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2017; 69: 35–45

56. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. *Rheumatoid arthritis-associated lung disease.* European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 2015; 24: 1–16
57. Panagiotidou E, Sourla E, Kotoulas SX, Akritidou S, Bikos V, Bagalas V, Stanopoulos I, Pitsiou G. *Rheumatoid arthritis associated pulmonary hypertension. Clinical challenges reflecting the diversity of pathophysiology.* Respiratory medicine case reports 2017; 20: 164–167
58. Olschewski H, Kovacs G. *ESC-Leitlinien 2015 zur pulmonalen Hypertonie.* Herz 2015; 40: 1055–1060
59. Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Hoeper MM, Leuchte HH, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz CF. *Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie.* Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2011; 136: 2601-2616
60. Callan P, Clark AL. *Right heart catheterisation. Indications and interpretation.* Heart (British Cardiac Society) 2016; 102: 147–157
61. Olschewski H, Olschewski A. *Pulmonale Hypertonie: Diagnostik der pulmonalen Hypertonie.* Bremen: UNI-MED-Verl., 2011; S. 49-64
62. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. *Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension.* American journal of respiratory and critical care medicine 1999; 160: 535–541
63. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber F-X, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. *Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie.* Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2007; 96: 301–330
64. Gläser S, Ittermann T, Schäper C, Obst A , Dörr M, Spielhagen T, Felix SB, Völzke H, Bollmann T, Opitz CF, Warnke C, Koch B, Ewert R. *Referenzwerte für die Spiroergometrie – Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). The Study of Health in Pomerania (SHIP) Reference Values for Cardiopulmonary Exercise Testing.* Pneumologie 2013; 67: 58–63
65. Koch B, Schäper C, Ittermann T, Spielhagen T, Dörr M, Völzke H, Opitz C F, Ewert R, Gläser S. *Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study.* European Respiratory Journal 2009; 33: 389–397
66. Gläser S, Koch B, Ittermann, Schäper Ch, Dörr M, Felix S B, Völzke H, Ewert R, Hansen J E. *Influence of age, sex, body size, smoking, and b blockade on key gas exchange exercise parameters in an adult population.* European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2010; 17: 469–476
67. Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz H-J, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith H-J, Sorichter S, Voshaar T, Worth H. *Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen*

*Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie.* Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2015; 69: 147–164

68. Clayton N. *Lung function made easy. Assessing lung size.* Chronic respiratory disease 2007; 4: 151–157
69. Criée C-P, Berdel D, Heise D, Jörres RA, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Smith H-J, Sorichter S, Worth H. *Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie) – Teil 1.* Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2009; 35: 256–272
70. Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz H-J, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith H-J, Sorichter S, Voshaar T, Worth H. *Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie.* Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2015; 69: 147–164
71. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. *Measurement of lung volumes by plethysmography.* European Respiratory Journal 1997; 10: 1415–1427
72. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S:. *Pulmonale Hypertonie.* Deutsches Aerzteblatt Online 2017; 114: 73-84
73. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. *Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie.* Der Kardiologe 2010; 4: 189–207
74. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, Coghlan G, Kaye N, Oxborough D, Robinson S, Sandoval J, Rana BS, Siva A, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Fox K, Bhattacharyya S, Sharma V, Steeds RP, Mathew T. *Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension. A guideline protocol from the British Society of Echocardiography.* Echo Research and Practice 2018; 5: G11-G24
75. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Housten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. *Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension.* American journal of respiratory and critical care medicine 2009; 179: 615–621
76. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann H-C, Claussen M, Dumitrescu D, Ewert R, Friedmann-Bette B, Gläser S, Glöckl R, Haring K, Lehnigk B, Ochmann U, Preisser AM, Sorichter S, Westhoff M, Worth H. *Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.* Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2018; 72: 687–731

77. Weatherald J, Boucly A, Launay D, Cottin V, Prévot G, Bourlier D, Dauphin C, Chaouat A, Savale L, Jaïs X, Jevnikar M, Traclet J, Groote P de, Simonneau G, Hachulla E, Mouthon L, Montani D, Humbert M, Sitbon O. *Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension.* European Respiratory Journal 2018; 52: 1–56
78. Mercurio V, Diab N, Peloquin G, Housten-Harris T, Damico R, Kolb TM, Mathai SC, Hassoun PM. *Risk assessment in scleroderma patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: application of the ESC/ERS risk prediction model.* European Respiratory Journal 2018; 52: 1–11
79. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. *Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: links, risks, and management strategies.* Open access rheumatology : research and reviews 2017; 9: 1–9
80. Qian J, Li M, Zhang X, Wang Q, Zhao J, Tian Z, Wei W, Zuo X, Zhang M, Zhu P, Ye S, Zhang W, Zheng Y, Qi W, Li Y, Zhang Z, Ding F, Gu J, Liu Y, Wang Y, Zeng X. *Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study.* European Respiratory Journal 2019; 53: 1–37
81. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, Miller DP, Nicolls MR, Zamanian RT. *Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype.* Chest 2010; 138: 1383–1394
82. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Müller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR. *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study.* Annals of the rheumatic diseases 2014; 73: 1340–1349
83. Ngian G-S, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A, Minson R, Hill C, Chow K, Sahhar J, Proudman S, Nikpour M. *Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study.* Arthritis research & therapy 2012; 14: 1–9
84. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. *Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort.* Rheumatology (Oxford, England) 2012; 51: 1846–1854
85. Hao Y-J, Jiang X, Zhou W, Wang Y, Gao L, Wang Y, Li G-T, Hong T, Huo Y, Jing Z-C, Zhang Z-L. *Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients.* The European respiratory journal 2014; 44: 963–972
86. Kang KY, Jeon CH, Choi SJ, Yoon BY, Choi C-B, Lee CH, Suh C-H, Lee CW, Cho CS, Nam EJ, Koh E-M, Kim H-Y, Choi HJ, Kim H-A, Jun J-B, Lee J, Kim J, Ji JD, Min JK, Kim KJ, Shin K, So MW, Kwon SR, Kim S-K, Nah S-S, Kwok S-K, Lee S-K, Lee SW, Park S-H, Park W, Park Y-B, Lee YH, Lee S-S, Yoo DH. *Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary*

*hypertension diagnosed by echocardiography: results from a Korean nationwide registry.* International journal of rheumatic diseases 2017; 20: 1227–1236

87. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapi F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. *Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era.* American journal of respiratory and critical care medicine 2009; 179: 151–157
88. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, Hellmich M, Grünig E, Olschewski H, Ewert R, Rosenkranz S. *Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.* Heart (British Cardiac Society) 2017; 103: 774–782
89. Gaubitz M. *Epidemiology of connective tissue disorders.* Rheumatology (Oxford, England) 2006; 45: iii3-iii4
90. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. *The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.* The European respiratory journal 2012; 39: 589–596
91. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL).* Circulation 2010; 122: 164–172
92. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, Hatron P-Y, Humbert M, Launay D. *Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis.* Arthritis and rheumatism 2013; 65: 2412–2423
93. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, Housten T, Champion HC, Lechtzin N, Wigley FM, Girgis RE, Hassoun PM. *Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension.* American journal of respiratory and critical care medicine 2010; 182: 252–260
94. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau Gé. *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension.* Journal of the American College of Cardiology 2002; 40: 780–788
95. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, Joynt KE, Kass DJ, Stephens T, Stanislawski MA, Swenson ER, Goldstein RH, Leopold JA, Zamanian RT, Elwing JM, Plomondon ME, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Choudhary G. *Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program.* Circulation 2016; 133: 1240–1248

96. Heresi GA, Minai OA, Tonelli AR, Hammel JP, Farha S, Parambil JG, Dweik RA. *Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure.* Pulmonary circulation 2013; 3: 916–925
97. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. *Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension.* Arthritis and rheumatism 2013; 65: 1074–1084
98. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, Olschewski H. *Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality.* American journal of respiratory and critical care medicine 2018; 197: 509–516
99. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, Mouthon L, Guillevin L, Meyer O, Ekindjian OG, Weber S, Kahan A. *High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis.* Arthritis and rheumatism 2008; 58: 284–291
100. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. *Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.* Rheumatology (Oxford, England) 2004; 43: 461–466
101. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. *Pulmonary Scleroderma.* Diseases of the Chest 1968; 54: 490–498
102. D'Angelo W.A., Fries J.F., Masi A.T., Shulman P.H., Shulman L.E. *Pathologic Observations in Systemic Sclerosis. A Study of Fifty-Eight Autopsy Cases and Fifty-Eight Matched Controls.* American Journal of Medicine 1969; 46: 428–440
103. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron P-Y. *Pulmonary Involvement in Progressive Systemic Sclerosis: Sequential Evaluation with CT, Pulmonary Function Tests, and Bronchoalveolar Lavage.* Radiology 1993; 188: 499–506
104. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold Ch, Pölzleitner D, Burghuber O Ch, Tscholakoff D. *Interstitiell Lung disease in Progressive Systemic Sclerosis: High-Resolution CT versus Radiography.* Radiology 1990; 176: 755–759
105. Kim EJ, Collard HR, King TE. *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern.* Chest 2009; 136: 1397–1405
106. Frazier AR, Miller RD. *Interstitial Pneumonitis in Association with Polymyositis and Dermatomyositis.* Chest 1974; 65: 403–407
107. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csípo I, Vègh J, Garai I, Szegedi G. *Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD).* Rheumatology (Oxford, England) 2005; 44: 656–661

108. Scheja A., Akesson A., Wollmer P., Wollheim F.A. *Early pulmonary disease in systemic sclerosis: a comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance.* Annals of the rheumatic diseases 1993; 52: 725–729
109. Tang K-J, Robbins IM, Light RW. *Incidence of pleural effusions in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension patients.* Chest 2009; 136: 688–693
110. Luo Y-F, Robbins IM, Karatas M, Brixey AG, Rice TW, Light RW. *Frequency of pleural effusions in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases.* Chest 2011; 140: 42–47
111. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouvelekis A. *Pleural involvement in systemic autoimmune disorders.* Respiration; international review of thoracic diseases 2008; 75: 361–371
112. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. *Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension.* Circulation 2002; 106: 319–324
113. Schwaiblmair M, Faul C, Scheidt W von, Berghaus TM. *Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension.* BMC pulmonary medicine 2012; 12: 2–7
114. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. *Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension.* Annals of the American Thoracic Society 2017; 14: 84–92
115. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. *Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma.* The Journal of rheumatology 2009; 36: 330–336
116. Vandecasteele E, Pauw M de, Keyser F de, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, Brusselle G, Smith V. *Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis.* International journal of cardiology 2016; 212: 265–273