

Aus dem Bereich Pneumologie/Infektiologie

Bereichsleiter: Prof. Dr. med. R. Ewert

der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B

Direktor: Prof. Dr. med. S. Felix

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Retrospektive Datenanalyse:

IPAH-Patienten der Jahre 2002-2014 am Lungenzentrum Löwenstein - eine vergleichende
Betrachtung mit internationalen Registern.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2016

vorgelegt von:

Anna Volk

geb. am 16.04.1965

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max. P. Baur

1.Gutachter: Prof. Dr.med. Ralf Ewert

2.Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Halank

Tag der Disputation: 04.04.2017

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1. EINLEITUNG.....	8
1.1. HISTORIE UND NOMENKLATUR DER PULMONALEN HYPERTONIE	8
1.2. ENTWICKLUNG EINER KLASSIFIKATION DER PULMONALEN HYPERTONIE	11
1.3. ENTWICKLUNG THERAPEUTISCHER ANSÄTZE DER PULMONALEN HYPERTONIE	17
2. PATHOGENESE DER PULMONALEN HYPERTONIE	20
2.1. NORMALE PULMONALE ZIRKULATION.....	20
2.1.1. <i>Struktur der pulmonalen Gefäße</i>	20
2.1.2. <i>Pulmonale Hämodynamik</i>	21
2.1.3. <i>Pulmonal arterielle Hypertonie</i>	25
2.1.4. <i>Vaskuläres Remodeling</i>	26
2.1.5. <i>Rechtsherzinsuffizienz</i>	27
2.2. THERAPIEOPTIONEN.....	28
3. AKTUELLE DIAGNOSTIK DER PULMONALEN HYPERTONIE.....	29
3.1. NICHTINVASIVE DIAGNOSTIK	32
3.1.1. <i>Körperliche Untersuchung</i>	33
3.1.2. <i>Elektrokardiographie</i>	34
3.1.3. <i>Echokardiographie</i>	35
3.1.4. <i>Bildgebende Diagnostik</i>	38
3.1.5. <i>Lungenfunktionsdiagnostik</i>	40
3.1.6. <i>Spiroergometrie</i>	40
3.1.7. <i>Biomarker</i>	41
3.2. INVASIVE DIAGNOSTIK.....	41
3.2.1. <i>Rechtsherzkatheteruntersuchung</i>	41
3.2.2. <i>Vasoreagibilitätstestung</i>	44
3.2.3. <i>Bestimmung des Herzminutenvolumens</i>	44

3.2.4. Herausforderungen der invasiven Diagnostik	46
3.2.5. Weitere diagnostische Möglichkeiten	50
4. EPIDEMIOLOGIE DER PULMONALEN HYPERTROPHIE.....	52
4.1. ÜBERSICHT DER BISHERIGEN REGISTER	52
4.2. IDIOPATHISCHE UND HEREDITÄRE PAH (GRUPPEN 1.1 UND 1.2)	56
5. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT.....	85
5.1. MATERIAL UND METHODEN.....	85
5.1.1. Dokumentation und Auswertung	86
5.2. ERGEBNISSE:.....	89
.....	100
6. VERGLEICHENDE BETRACHTUNG AUSGEWÄHLTER PARAMETER UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE	101
.....	101
7. ZUSAMMENFASSUNG	113
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	115
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	130
10. TABELLENVERZEICHNIS	131
13.DANKSAGUNG.....	132

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
avDO ₂	Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
BSA	Body surface area
CI	Cardiac Index; Herzindex
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CW	Continuous wave
DPG	Diastolischer Druckgradient
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Index
Fick	Fick'sche Methode
FVC	Forcierte Vitalkapazität
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HZV	Herzzeitvolumen
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
JÜR	Jahresüberlebensrate
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht

m	Männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
NIH	National Institutes of Health; amerikanische nationale Gesundheitsinstitut
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal arterieller Druck
PAPm	Mittlerer pulmonal arterieller Druck
PAWP	Mittlerer pulmonal arterieller Verschlussdruck
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure; mittlerer pulmonal kapillärer Druck
PH	Pulmonale Hypertonie
PHC	Pulmonary Hypertension Connection; amerikanisches PH-Register
PPH	Primäre pulmonale Hypertonie, jetzt IPAH
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
PW	Pulse wave
RA	Rechter Vorhof
RAP	Mittlerer rechtsatrialer Druck
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management; amerikanische multizentrische Beobachtungsstudie
RHK	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RIMP	Myokardialer Performance-Index des rechten Ventrikels
ROC	Receiver-Operator Characteristic Curve
RV	Residualvolumen
RVIDd	Diastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels

s'	Gewebe-Doppler: maximale systolische Myokardgeschwindigkeit
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SPVU	Scottish Pulmonary Vascular Unit; schottisches PAH-Register
SVO ₂	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemisch vaskulärer Widerstand
taO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
TAPSE	Trikuspid annular plane systolic excursion
TD	Tissue Doppler
Thermo	Thermodilutionsmethode
TK	Trikuspidalklappe
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Kohlenmonoxidtransferfaktor
TLCO/VA	Kohlenmonoxidtransferkoeffizient
TPG	Transpulmonaler Gradient
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
w	Weiblich
WE	Wood-Einheiten
WHO	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit erhöhtem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (PAPm \geq 25 mmHg) und gesteigertem pulmonal-vaskulären Widerstand, die schließlich zum Rechtsherzversagen und Tod führen kann. Die aktuelle klinische Klassifikation der PH unterscheidet fünf Untergruppen der Erkrankung, wobei die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) die am besten untersuchte Gruppe ist. Die PAH wird in weitere Subgruppen unterteilt (siehe aktuelle Klassifikation der PAH, Tabelle 1) und ist hämodynamisch durch einen PAPm \geq 25 mmHg und einen pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (PAWP, pulmonary arterial wedge pressure) $<$ 15 mmHg (präkapilläre pulmonale Hypertonie) definiert (McLaughlin et al. 2009, Rosenkranz et al. 2010, Galie et al ERJ 2015).

1.1. Historie und Nomenklatur der pulmonalen Hypertonie

Die erste schriftliche Erwähnung des kleinen Kreislaufes (des Lungenkreislaufes) findet sich bei Miguel Servet in der 1553 publizierten Schrift „Christianismi Restitutio“ (Engelhardt 2003).

Häufig wird jedoch diese Erstbeschreibung auch Renaldo Colombo zugeschrieben, der in seiner 1559 publizierten Monografie „De Re Anatomica“ ebenfalls den kleinen Kreislauf darstellte.

Colombo lehrte in Padua, wo etwa ein halbes Jahrhundert später William Harvey (1578 – 1657) von 1599 – 1602 Medizin studierte und seinen Doktorgrad erwarb. Am 17. April 1616 stellte Harvey bei einer Vorlesung in London seine neue Theorie zur Blutzirkulation im Körper vor und gilt damit als Begründer der modernen Kreislauflehre. 1628 erschien die Monografie zu seinen Erkenntnissen unter dem Titel „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“ (zitiert bei Newman 2005).

Die ersten hämodynamischen Messungen stammen von Stephen Hales (1677 – 1761), der seit 1709 Experimente an verschiedenen Tierspezies zur Kreislaufphysiologie und besonders zum Blutdruckverhalten durchführte (Hales 1733). Er konnte eindrucksvoll zeigen, dass im kleinen

und großen Kreislauf unterschiedliche Druckniveaus zu messen sind. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass Fortschritte zum pathophysiologischen Verständnis der Pulmonalen Hypertonie bis zur Mitte des 20. Jahrhundert überwiegend aus tierexperimentellen und anatomischen Studien resultierten. Hierzu liegt eine Reihe zusammenfassender Beiträge vor (u. a. Beutner 1850, Bradford und Dean 1894, Tigerstedt 1903).

Diese tierexperimentellen Daten wurden in der Folgezeit durch autoptische Untersuchungen ergänzt. Dabei ließen sich bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen übereinstimmend Dilatationen bzw. Hypertrophien des rechten Ventrikels dokumentierten (Morgagni 1762, Laennec 1826, Virchow 1846, Klob 1865, Connheim 1880, Romberg 1891, Osler 1893; zitiert in: Richards 1966). Die Beschreibung des klinischen Verlaufs und der autoptischen Befunde eines 24-jährigen Gärtners mit Dyspnoe, Schwindelanfällen und phasenweiser Zyanose durch Ernst von Romberg gilt dabei als erste Kasuistik einer Pulmonalen Hypertonie (PH). Aufgrund der Zyanose wurde der Verdacht auf ein angeborenes Herzleiden gestellt. Trotz mehrfacher Digitalis- infusionen starb der Patient nach wenigen Wochen. Die Ergebnisse der Autopsie wurden wie folgt zusammengefasst: »Wir sehen, dass es sich um ein zwar ungewöhnliches, aber ziemlich einfaches anatomisches Bild handelt, welches dem von Klob geschilderten Befunde ganz auffällig ähnelt. Die Sklerose der Lungenarterie bildet durch Herabsetzung der Wandelastizität in allen, durch Verengung des Lumens in den kleinen Aesten ein bedeutsames Stromhinderniss, dem durch die enorme Hypertrophie des rechten Herzens entgegengearbeitet wurde. (...) Die Ursachen dieser eigenartigen, isolirten Erkrankung der Lungenarterie aufzufinden, erscheint unmöglich« (Romberg 1891).

Die Genese der Erkrankung blieb auch bei den in der Folge publizierten Fällen (Mönckeberg 1907, Posselt 1925) offen. Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieb Abel Ayerza in Buenos Aires ein klinisches Syndrom mit Zyanose, Dyspnoe, thorakalen Schmerzen und Tod durch Rechtsherzversagen. Seine Schüler assoziierten dieses Syndrom mit einer schweren Arteriosklerose der großen Pulmonalgefäße und später wurde eine syphilitische Endarteriitis als

Ursache angenommen (Mazzei und Mazzei 2011). Erst durch systematische Analyse der pathologischen Präparate von mehr als 100 Fällen mit PH konnte Oscar Brenner (Brenner 1935) diese Annahme widerlegen. Er beschrieb erstmalig die pathologischen Veränderungen an den pulmonalen Gefäßen in ihrer Gesamtheit von Proliferation der Intima, Hypertrophie der Media sowie Fibrose der Adventitia. Er folgerte daraus, dass die Sklerose der Pulmonalgefäße keine eigenständige pathologische Entität darstellt.

Basierend auf den tierexperimentellen Daten wurden in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts grundlegende Arbeiten zur pulmonalen Physiologie publiziert (u.a. Henderson 1928). Doch erst durch die klinische Einführung des Rechtsherzkatheters (RHK) konnten neue Erkenntnisse zur Regulation und Beeinflussung der pulmonalen Gefäße gewonnen werden. Die erste Beschreibung eines RHK stammt von Werner Forssmann (Forssmann 1929). Die seinen Versuchen zugrunde liegenden Überlegungen, die Durchführung sowie die späteren Streitigkeiten um die Urheberschaft des »ersten Rechtsherzkatheters« hat Forssmann sehr anschaulich in seiner Autobiografie Selbstversuch. Erinnerungen eines Chirurgen beschrieben (Forssmann 1972). In den Jahren nach seiner Erstbeschreibung wurde der RHK in Europa vorrangig zur angiografischen Darstellung der Gefäße und des Herzens genutzt. Für intensivmedizinische Zwecke und zur Erhebung hämodynamischer Daten bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern entwickelten Cournand und Kollegen in New York die Technik des RHK weiter (Cournand et al. 1942). Von dieser Arbeitsgruppe wurden auch die verfügbaren Daten zur Hämodynamik diskutiert und erste Normwerte angegeben (Cournand 1950) sowie die damaligen Erfahrungen mit 5 700 RHK und 1 325 Angiokardiografien zusammengefasst (Cournand et al. 1953). In Anerkennung ihrer Pionierarbeiten bei der Erarbeitung der Methode des RHK erhielten Cournand, Richards und Forssmann 1956 den Medizin-Nobelpreis.

Die breitere klinische Anwendung der Herzkatheter ermöglichte in der Folgezeit eine Reihe von physiologischen Untersuchungen am Menschen. So publizierten Motley und Kollegen Berichte zur Testung der Vasoreagibilität im humanen kleinen Kreislauf und konnten unter Gabe von 10

%igem Sauerstoff einen Anstieg des pulmonalen Druckes bei fünf Patienten zeigen (Motley et al. 1947). Damit konnten Ergebnisse tierexperimenteller Studien zur hypoxischen Vasokonstriktion (von Euler und Liljestrand 1946) im humanen System nachvollzogen werden. Über die Testung der pulmonalen Vasoreagibilität beim Menschen mit einem Vasodilatator (Tolazolin) wurde erstmalig 1951 berichtet (Dresdale et al. 1951). Weitere Berichte zur medikamentösen Beeinflussung der pulmonalen Hämodynamik mittels Acetylcholin wurden in der Folgezeit publiziert (Harris 1957, Wood 1957); interessant ist, dass die beiden Autoren ihre Beobachtungen ganz unabhängig voneinander machten. In diesem Zusammenhang sind auch die ersten Untersuchungen zur Hämodynamik unter körperlicher Belastung beim Menschen zu nennen, die 1948 publiziert wurden (Hickham und Cargill 1948).

Im Rahmen der später einsetzenden Entwicklung der Herz- und Thoraxchirurgie konnten zunehmend Erkenntnisse zur Korrelation zwischen histologischen Veränderungen und funktionellen Zuständen im kleinen Kreislauf gewonnen werden (Heath und Edwards 1958, Wagenvoort und Wagenvoort 1970, Hoffmeister et al. 1975). Später erschienen weitere Publikationen zur Histologie bei Patienten mit Primärer Pulmonaler Hypertonie (Palevsky et al. 1989, Pietra et al. 1989).

1.2. Entwicklung einer Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie

Wood berichtete 1950 über 233 Fälle mit klinischem Verdacht auf einen angeborenen Herzfehler, von denen 152 mit einem RHK untersucht wurden (Wood 1950). Er konnte zeigen, dass 200 der 233 Verdachtsfälle tatsächlich einen angeborenen Herzfehler hatten, und berichtete außerdem über sechs Patienten mit Primärer Pulmonaler Hypertonie (PPH). Die erste Übersicht zu den verschiedenen Formen der PH stammt auch aus dieser Zeit (Wood 1952). In der Folgezeit wurde dann eine Reihe von Fallsammlungen mit PPH-Patienten einschließlich hämodynamischer Werte publiziert (Dresdale et al. 1954, Wood 1958, Farrar et al. 1961, Shane

et al. 1964). Die ersten Versuche, die verschiedenen Formen der PH zu klassifizieren, fielen sehr unterschiedlich aus (siehe Wood 1950, Shane et al. 1964).

Davon klar abzugrenzen waren die umfangreichen Bemühungen um die Definition des »Cor pulmonale chronicum«, das in einem WHO-Report von 1961 definiert wurde »als Hypertrophie des rechten Herzens, entstanden auf dem Boden funktioneller und struktureller Lungenstörungen, mit Ausnahme primärer Störungen der linken Kammer und kongenitaler Herzfehler« (Chronic Cor pulmonale 1961). In diesem Report wurde die PH erstmalig als »Überschreiten eines pulmonalarteriellen Mitteldruckes von 25 mmHg in liegender Position« definiert. Bemerkenswert ist die »Klassifikation des Cor pulmonale unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Erkrankungen« (Tabelle 1.1, siehe S. 10), die in einigen Bereichen schon Bestandteile späterer Klassifikationen der PH beinhaltet. Der Begriff des Cor pulmonale geht übrigens im Wesentlichen auf Eugen Kirch zurück, der 1921 in Würzburg zur Pathologie des Herzens habilitierte (Kirch 1921). Eine in diesem Zusammenhang lesenswerte Monografie widmet sich der Früherkennung des Cor pulmonale (Widimský et al. 1963). In der Abb. 1.1. sind die wesentlichen Meilensteine der Fortschritte der Erkenntnisse zur Pulmonalen Hypertonie zusammengestellt.

Abbildung 1: Meilensteine bei der Gewinnung von Erkenntnissen zur Pulmonalen Hypertonie.



Die Notwendigkeit der Entwicklung einer klinischen Klassifikation aller PH-Formen wurde auf der 1973 durch die WHO einberufenen Spezialistenkonferenz diskutiert (Hatano und Strasser 1975). Hintergrund dieser Konferenz war, dass es nach Einführung eines Appetitzüglers in der Schweiz, in Österreich und Deutschland (im November 1965) zum endemischen Anstieg von PH-Fällen kam. Die betroffenen Patienten hatten ähnliche histologische Veränderungen der Lungen wie Patienten mit PPH. Es konnte hier also eine PH unbekannter Genese (so genannte Primäre PH) von einer PH bekannter Genese (so genannte Sekundäre PH) unterschieden werden. Auf dieser Konferenz wurden mehrere Empfehlungen für notwendige weitere Forschungen gegeben. So sollte beispielsweise ein internationales Register entstehen, das jedoch nie

zustande kam. Stattdessen etablierte das National Heart, Lung, and Blood Institute der National Institutes of Health (NIH) 1981 ein solches Register unter Mitwirkung 32 amerikanischer Zentren. Bis 1987 wurden 187 Patienten eingeschlossen und das NIH-Register hat mit seinen verschiedenen Auswertungen weltweite Beachtung gefunden (Rich et al. 1987). Weitere Berichte aus dieser Zeit zum Langzeitverlauf von Patienten mit verschiedenen Formen der PH wurden weniger zur Kenntnis genommen (Mlczech et al. 1980, Feigel et al. 1983, Voss et al. 1983, Fuster et al. 1984, Loogen et al. 1985, Hughes et al. 1986).

Ein Meilenstein auf dem Gebiet der PH war die 2. Weltkonferenz zur PPH 1998 in Frankreich (Rich 1998). Hier wurde mit dem Ziel einer Standardisierung der Diagnostik und Therapie der PH eine allgemein akzeptierte Klassifikation der PH eingeführt. Sie umfasste fünf Klassen der PH: Pulmonale Arterielle Hypertonie, Pulmonale Venöse Hypertonie, Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Erkrankungen des Respirationstraktes bzw. Hypoxämie, Pulmonale Hypertonie durch chronisch thrombotische oder embolische Erkrankungen sowie Pulmonale Hypertonie durch Erkrankungen der pulmonalen Gefäße.

Auf der 3. Weltkonferenz zur PAH 2003 in Venedig wurde die Klassifikation der PH mit ihren fünf Klassen prinzipiell beibehalten und nur in einigen Punkten verändert. So wurde u.a. der Begriff »Primäre Pulmonale Hypertonie« durch »Idiopathische Pulmonale Arterielle Hypertonie« (IPAH) ersetzt und die Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) sowie die Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH) der Klasse der PAH zugeordnet (Simonneau et al. 2004).

Bei der 4. Weltkonferenz zur Pulmonalen Hypertonie 2008 in Dana Point (USA) wurde die diagnostische Klassifikation nur geringfügig verändert (Simonneau et al. 2009). Die bereits in Venedig vorgestellte sehr komplexe anatomisch- pathophysiologisch orientierte Klassifikation der Shuntvitien wurde in Dana Point durch eine vereinfachte klinisch orientierte Form ergänzt. Die prinzipielle Klassifikation der PH wurde auch auf der 5. Weltkonferenz in Nizza beibehalten (Simonneau et al. 2013). Die Nizza-Klassifikation stellt die aktuell international gültige Klassifikation der PH dar (Tabelle 1).

Tabelle 1: Aktuelle Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Simonneau et al. 2013)

1 Pulmonale Arterielle Hypertonie (PAH)
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathische PAH (IPAH) 1.2 Hereditäre PAH (HPAH) <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2-Mutationen (Bone Morphogenetic Protein Receptor-2) 1.2.2 Mutationen beim ALK-1-Gen (Activin receptor-Like Kinase-1), ENG-Gen (Endoglin-Mutation mit und ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie), SMAD9-Gen (Mothers against decapentaplegic homolog 9), CAV1-Gen (Caveolin-1) oder KCNK3-Gen (Kaliumkanal-Superfamilie K Mitglied 3) 1.2.3 unbekannte Formen 1.3 Medikamentös oder toxisch induzierte Formen 1.4 Assoziierte Formen mit: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Bindegewebserkrankungen 1.4.2 HIV-Infektionen (Human Immunodeficiency Virus) 1.4.3 portaler Hypertension 1.4.4 angeborenen Herzerkrankungen 1.4.5 Schistosomiasis
1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
1'' Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2 Pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> 2.1 Systolische Dysfunktion 2.2 Diastolische Dysfunktion 2.3 Klappenerkrankungen

2.4 Angeborene/erworbene linksventrikuläre Obstruktionen des Einfluss-/Ausflusstraktes und kongenitale Kardiomyopathien
3 Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischten restriktiven und obstruktiven Störungen
3.4 Schlafassoziierte Atemstörungen
3.5 Alveoläre Hypoventilation
3.6 Aufenthalt in großer Höhe
3.7 Störungen der Lungenentwicklung
4 Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5 Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemerkrankungen: Sarkoidose, Pulmonale Histiozytose, Lymphangioliomyomatose
5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankung
5.4 Andere: Tumorobstruktionen, fibrosierende Mediastinitis, chron. Niereninsuffizienz, segmentale PH

1.3. Entwicklung therapeutischer Ansätze der Pulmonalen Hypertonie

Seit Ende der 1970er Jahre wurde über eine zunehmende Zahl von Therapieansätzen für Patienten mit PH berichtet (Wang et al. 1978, Ruskin und Hutter 1979, Rich 1980, Rubin und Peter 1980). Ungeachtet einzelner positiver Ergebnisse konnte aber lediglich die Behandlung mit Kalziumantagonisten bei einem Teil der Patienten (sogenannte „Responder“) etabliert werden. Insbesondere die Arbeitsgruppe um Stuart Rich in Chicago hat diese Therapie über Jahre entwickelt (Rich et al. 1985) und in einer kontrollierten Studie ein deutlich verbessertes Überleben der Responder gegenüber den Nicht-Respondern auf Kalziumantagonisten demonstrieren können (Rich et al. 1992). Sie zeigten in dieser Studie zudem, dass die orale Antikoagulation zu einem verbesserten Überleben beiträgt, und bestätigten damit retrospektive Daten (Fuster et al. 1984). Zu dieser Zeit erhielten die meisten Patienten neben Diuretika zusätzlich Digitalispräparate zur Behebung der negativen Inotropie durch die Kalziumantagonisten.

Anfang der 1980er Jahre wurde erstmalig über die hämodynamische Testung mit verschiedenen Vasodilatoren (einschließlich Epoprostenol, das am günstigsten abschnitt) bei einem 8-jährigen Mädchens mit PH berichtet (Watkins et al. 1980). Bereits 1979 hatte ein Kind, das direkt nach der Geburt hypoxisch wurde und eine PH entwickelte, Epoprostenol erhalten (Lock et al. 1979). Folgerichtig erschien dann wenig später eine Darstellung der akuten hämodynamischen Befunde unter der Gabe von Prostacyclin bei sieben Patienten mit PH (Rubin et al. 1982). Die erste Mitteilung über eine mehrmonatige Gabe von Epoprostenol bei einer jungen Frau auf der Warteliste zur Lungentransplantation erfolgte 1984 (Higenbottam et al. 1984). Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete über zehn Patienten mit PPH auf der Warteliste zur Lungentransplantation, die über 1 bis 25 Monate mit Epoprostenol behandelt wurden (Jones et al. 1987). Diese Daten waren Anlass für eine prospektiv randomisierte Studie mit 23 PPH-Patienten über 8 Wochen (Rubin et al. 1990). Daran schloss sich eine unkontrollierte Langzeitbeobachtung mit 18 der 23 Patienten an (Barst et al. 1994). Bei den Patienten

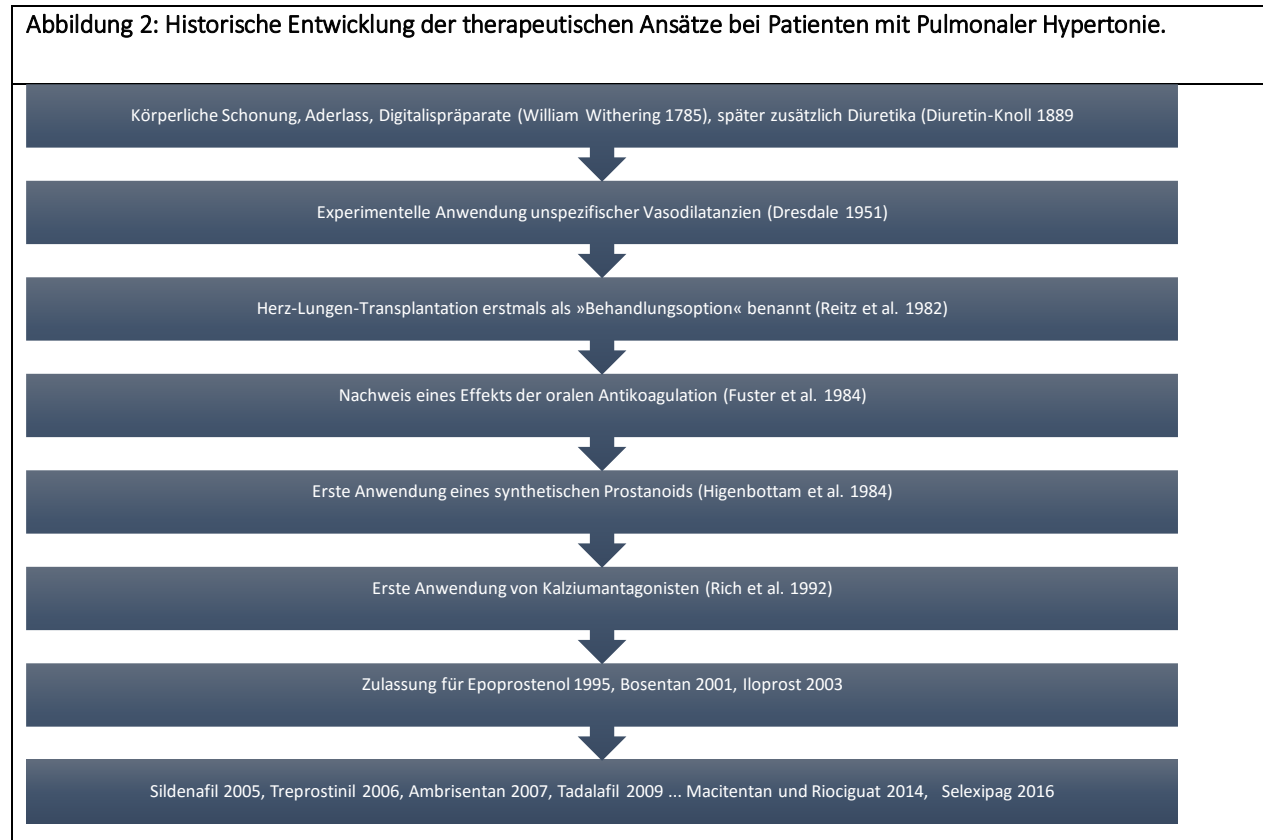
verbesserte sich neben der Hämodynamik auch die 6-Minuten-Gehstrecke und sie wiesen gegenüber einer historischen Kontrollgruppe ein verlängertes abgeschätztes Überleben auf. Die eindrucksvollen Ergebnisse der 8-wöchigen Studie wurden dann in einer prospektiv randomisierten Studie mit 81 PPH-Patienten (40 Patienten mit konservativer Therapie und zusätzlich intravenösem Epoprostenol; 41 Patienten mit alleiniger konservativer Behandlung) der NYHA- Stadien III/IV über 12 Wochen bestätigt (Barst et al. 1996). Aufgrund dieser Daten erteilte dann die FDA 1995 die Zulassung zur Therapie von Patienten mit PPH mit Epoprostenol. In der Folge wurde eine Vielzahl verschiedener Medikamente zur Therapie der PAH zugelassen (Abb. 1.2).

Ungeachtet der medikamentösen Entwicklungen wurde auch die Transplantation der Lunge bzw. von Herz und Lunge als eine mögliche Alternative zur Behandlung der Patienten mit einer PH etabliert (Reitz et al. 1982). Auf der 2. Weltkonferenz zur PPH 1998 in Evian wurde über die Transplantation von weltweit bis dahin etwa 1.000 Patienten mit PH berichtet, d.h. diese Behandlung war von Anfang an nur für ausgewählte Patienten verfügbar.

Auch letztlich für ausgewählte Patienten (Versagen aller konservativen medikamentösen Versuche und Nichtverfügbarkeit eines Spenderorgans) wurde seit Anfang der 1980er Jahre über die Durchführung einer Atrioseptostomie berichtet (Rich und Lam 1983). Seit Mitte der 1990er Jahre wird die Methode bei PH-Patienten nicht mehr nur als palliative, sondern auch als therapeutische Alternative bei unzureichender Wirksamkeit (bzw. Nichtverfügbarkeit) der medikamentösen Therapie angewendet (Rothman et al. 1993, Sandoval et al. 1998).

An dieser Stelle sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die Fortschritte der interventionellen und operativen Verfahren einigen Patienten mit einer PH eine teilweise bzw. vollständige Behandlung ermöglichen. Neben den Patienten mit verschiedenen Formen angeborener oder erworbener Herzfehler, sind hier besonders die Patienten mit einer Chronisch thrombo-embolischen PH (CTEPH) zu nennen. Mit zunehmender Erfahrung und verbesserten Langzeitergebnissen bei der pulmonalen Thrombendarteriektomie gilt die operative Behandlung

als Standardtherapie für die Mehrzahl der CTEPH-Patienten (Jamieson et al. 1993, Hoeper et al. 2006).



2. Pathogenese der pulmonalen Hypertonie

2.1. Normale pulmonale Zirkulation

2.1.1. Struktur der pulmonalen Gefäße

Die pulmonalen Gefäße weisen eine Reihe von Besonderheiten auf, die für Pathogenese der pulmonalen Hypertonie wie auch für das Verständnis der Erkrankung bedeutsam sind. Das pulmonale Gefäßendothel erfüllt zusätzlich zur seiner Funktion als semipermeable Membran zwischen Blut und Interstitium eine Vielzahl wichtiger biologischer Funktionen, deren zentrale Rolle die Steuerung des pulmonalen Blutflusses ist. Diese Aufgaben umfassen:

- die Synthese, Aufnahme, Speicherung, Abgabe und Metabolisierung vasoaktiver Substanzen,
- die Transduktion von hämatogenen Signale,
- die Modulation von Koagulation und Thrombolyse,
- die Regulation von Zellproliferation und-migration,
- die Abstimmung inflammatorischer und proliferativer Reaktionen auf vaskuläre Schädigungen sowie die Beteiligung an Immunreaktionen und der Angiogenese.

Entlang der arteriell-kapillär-venösen Achse weisen Endothelzellen in den einzelnen Kompartimenten eine bemerkenswerte Heterogenität auf, um ihren multiplen Aufgaben gerecht werden zu können. Insgesamt ist das pulmonale Endothel als Organ mit diversen metabolischen und endokrinen Funktionen aufzufassen, dessen strategische Lage, eine kontinuierliche einmalige Auskleidung der Blutgefäße des gesamten Körpers, einzigartig ist. Die Lunge enthält aufgrund ihrer hohen Kapillardichte die größte Endothelfläche des menschlichen Körpers.

Die in einer einmaligen Schicht angeordnete Endothelzellen kommunizieren über anatomische Kontaktstellen und Brücken nicht nur untereinander, sondern mittels biologische aktiver

Mediatoren wie beispielweise Stickstoffmonoxid(NO) auch mit der darunter angesiedelten Schicht glatter Gefäßmuskelzellen (Tunica media). Die Interaktionen sind entscheidend für die Steuerung des Gefäßtonus, aber auch für die Regulation zellulärer Reaktionen (Proliferation, Migration, Hypertrophie) der glatten Gefäßmuskelzellen. Die pulmonalen Arterien und Arteriolen sind kürzer und haben normalerweise dünnere, weitaus weniger stark muskularisierte Wände als die systemischen Gefäße. Diese Struktur ermöglicht neben einer feinen Regulation des Gefäßtonus auch die für Lungengefäße typische Dehnbarkeit und Fähigkeit zur aktiven Vasodilatation. Diese sind wiederum für die bei Lageänderungen oder in Belastungssituationen notwendige Rekrutierung zusätzlichen Gefäßbettes und somit für die Kapazitätsfunktion der Pulmonalgefäße und Regulation des pulmonal-vaskulären Widerstandes notwendig.

2.1.2. Pulmonale Hämodynamik

Der pulmonal arterielle Mitteldruck beim Gesunden Menschen beträgt in Ruhe 14 plus/minus 3mmHg, die obere Normgrenze liegt demnach bei zirka 20mmHg (Kovacs et al. 2009a; Badesch et al 2009). Die manifeste pulmonale Hypertonie ist definiert durch Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldrucks auf ≥ 25 mmHg (Simonneau et al. 2009; Galie et al. 2009b; Hoeper et al al 2010b). Die Bedeutung von Werten zwischen 21 und 24mmHg ist derzeit nicht eindeutig geklärt („Borderline pulmonal arterielle Hypertonie“). Jedoch weisen beispielsweise Patienten mit Sklerodermie und Borderline-PAH bereits eine eingeschränkte Belastungstoleranz auf (Kovacs et al. 2009b). In Höhenlagen können höhere Druckwerte vorliegen, ohne dass dies einen Krankheitswert besitzt. Auch mit steigendem Lebensalter ist ein geringfügiger Anstieg des pulmonal arteriellen Mitteldrucks insbesondere unter Belastung zu beobachten (Kovacs et al. 2009a; Badesch et al. 2009). Maron et al konnten in einer retrospektiven Analyse von US-Veteranen zeigen, dass eine invasiv mittels RHK-US bestätigte Borderline-PH mit einem erhöhten Mortalitäts-und Hospitalisationsrisiko verbunden ist (Maron et al. 2016)

Für die Charakterisierung der pulmonalen Hämodynamik sind neben dem pulmonal arteriellen Druck eine Reihe weiterer Parameter bedeutsam. Insbesondere der Füllungsdruck des linken Herzens und der Funktionszustand des rechten Herzens müssen bei der klinischen Einschätzung des hämodynamischen Status der pulmonalen Zirkulation mitberücksichtigt werden.

Die Differenz der mittleren Druckwerte an beiden Enden des pulmonalen Gefäßbettes wird als transpulmonaler Gradient (TPG) bezeichnet:

TPG= Pulmonal arterieller Mitteldruck (PAPmean)-linksatrialer Druck(LAP)

Der TPG beträgt normalerweise ≤ 12 mmHg. Im klinischen Alltag wird statt des linksventrikulären Füllungsdrucks bzw. linksatrialen Drucks, der meist nur im Rahmen einer Linksherzkatheter-Untersuchung direkt messbar ist, häufig der pulmonal kapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen. Der PAWP beträgt normalerweise ≤ 15 mmHg, höhere Werte weisen bei gleichzeitig erhöhtem Pulmonaldruck auf eine postkapillare pulmonale Hypertonie in Folge einer Linksherzerkrankung hin.

Seit der WHO-Nizza-Konferenz 2013 wird zur differenzierteren Klassifizierung der postkapillaren PH ein diastolischer Druckgradient (DPG) beachtet:

DPG= Pulmonal arterieller diastolischer Druck (PAPd)-linksatrialer Druck(LAP) oder pulmonal arterieller Verschlussdruck (PAWP)

wobei der Druckgradient von <7 mmHg für eine isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (IPCPH) und ein Druckgradient von >7 mmHg für eine kombinierte postkapillare und präkapilläre

pulmonale Hypertonie(CPCPH) spricht und mit einer schlechteren Überlebensprognose korreliert (Gerges et al. 2013).

Der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) kann berechnet werden, indem der TPG ins Verhältnis zum Herzzeitvolumen(HZV) gestellt wird:

$$PVR = \frac{PAP_{mean} - PAWP}{HZV}$$

Der PVR wird im Wesentlichen durch die kleinen pulmonalen Widerstandsgefäße, die kleinen Arterien und Arteriolen vom muskulären Typ, determiniert und beträgt normalerweise <3Wood-Einheiten. Er ist ein wichtiger Parameter für die korrekte Interpretation pulmonaler Druckerhöhungen.

Tabelle 2: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen
Präkapilläre PH	PAPm ≥ 25 mmHg PCWP ≤ 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt	1,3,4,5
Postkapilläre PH -Passiv -isolierte postkapilläre PH -kombinierte postkapilläre und präkapilläre PH (CPCPH)	PAPm ≥ 25 mmHg PCWP > 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt TPG < 12 mmHg -DPG < 7 mmHg -DPG ≥ 7 mmHg	2

-Reaktiv	TPG>12 mmHg	
----------	-------------	--

Die Lungengefäße weisen eine gewisse Dehnbarkeit auf und besitzen zudem die Fähigkeit zur aktiven Vasodilatation. Die gesunde Lunge ist dadurch in der Lage, in Belastungssituationen, die mit einem gesteigerten Herzzeitvolumen und mit einem erhöhten pulmonalen Blutfluss einhergehen, die Druckverhältnisse in der Lunge weitgehend konstant zu halten. Daher führt in der gesunden Lunge ein Anstieg des Herzzeitvolumens auf das Zwei- bis Dreifache des Ruhewertes zu keiner nennenswerten Erhöhung des pulmonal arteriellen Druckes. Bei pathologisch veränderten Lungengefäßen im Sinne einer pulmonalen Vaskulopathie können hingegen bereits geringe Steigerungen des pulmonalen Blutflusses zu einem erheblichen Anstieg des pulmonal arteriellen Druckes führen, da die Dehnbarkeit und Rekrutierungskapazität des pulmonalen Gefäßbettes limitiert sind. Die früher gültige Definition der belastungsinduzierten PH (Anstieg des PAPmean auf > 30mmHg unter Belastung) in den Dana-Point-Kriterien sowie der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie wurde verlassen. Hintergrund ist, dass der Grenzwert von 30 mmHG nicht über alle Altersgruppen aufrechterhalten werden kann (Simonneau et al. 2009; Galié et al. 2009b; Hoeper et al. 2010b). Das pathophysiologische Konzept eines ausgeprägten belastungsinduzierten Druckanstieges im Sinne einer latenten pulmonalen Hypertonie ist jedoch weiterhin gültig. Insbesondere bei symptomatischen Patienten, die ein hohes Risiko für eine pulmonale Vaskulopathie aufweisen (z.B. bei systematischer Sklerodermie), ist ein ausgeprägter Druckanstieg unter Belastung auch bei normalen oder grenzwertig erhöhten Werten in Ruhe als pathologisch zu werten.

Eine weitere Besonderheit des pulmonalen Gefäßbettes ist die Fähigkeit, die Perfusion in optimaler Weise der Ventilation anzupassen. So reagieren Lungengefäße unabhängig von der autonomen Innervierung auf Hypoxie mit einer Vasokonstriktion (von Euler-Liljestrand-

Mechanismus). Dieser Mechanismus, der sich auch in der denervierten Lunge beobachten lässt, dient dazu, die Durchblutung in minderbelüftete Arealen (z.B. Pneumonie, Atelektase) zu Gunsten der belüfteten Areale zu drosseln, um stets eine optimale Oxygenierung des Blutes zu gewährleisten durch Verhinderung ungünstiger intrapulmonaler Rechts-Links-Shunts. Der zugrundeliegende Mechanismus, über den die Hypoxie zu lokalen vasopressorischen Effekten führt, ist bis heute nicht vollständig verstanden, jedoch scheinen Aktivitätsänderungen membranständiger Innenkanäle der glatten Gefäßmuskulatur beteiligt zu sein (Olschewski & Weir 2004). Eine Azidose potenziert den hypoxisch induzierten vasopressorischen Effekt. In Situationen, die mit einer ubiquitären pulmonalen Hypoxie einhergehen (chronische Hypoxie/Hypoxämie, Aufenthalt in großen Höhen), kommt es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Vasokonstriktion in allen pulmonalen Gefäßen mit der Folge eines signifikanten Anstiegs des pulmonal arteriellen Druckes.

2.1.3. Pulmonal arterielle Hypertonie

Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) kommt es primär zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen (Durchmesser $<500\mu\text{m}$), welche alle Schichten der Gefäßwand betreffen können (Morrel et al. 2009; Tudor et al. 2009). Die Pathogenese ist multifaktoriell. Neben einer genetischen Disposition (z.B. BMPR2-Mutationen) existieren zahlreiche Trigger, die zur Manifestation der Erkrankung führen können (s. Tabelle 3). Morphologische und funktionelle Veränderungen des Gefäßendothels führen durch Beeinträchtigung seiner metabolischen Eigenschaften zur endothelialen Dysfunktion. Ein dadurch bedingtes Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktiven (vermehrte Produktion von z.B. Endothelin) und vasodilatativen Mediatoren (verminderte Freisetzung von z.B. Prostazyklin und NO) führt zur Vasokonstriktion in der Lungenstrombahn, mit der Folge einer pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung.

Tabelle 3: Mögliche Pathomechanismen der PAH

Mögliche Ursache	Evidenz
Frühe/persistierende vasokonstriktorische Kinetik	Veränderte Kalziumwerte in glatten Muskeln Endotheliale Dysfunktion Verminderte eNOS Expression
Vaskuläres Remodeling	Wachstumsfaktoren (PDGF, bFGF, EGF) Inflammation, Zytokine
Genetische Prädisposition	Familiäre Erkrankungen inkl. Genlokus identifiziert (BMPR-2, ALK1, Endoglin) Anfälligkeit bei Vorhandensein von Trigger-Mechanismen bzw. Risikofaktoren, z.B. Appetitzügler, HIV-Infektion, portale Hypertension
Pulmonale Thrombose/Embolie	Ausgedehnter Verschluss Arterien/Arteriolen Gefährdete Interaktion zwischen Endothel und Thrombozyten
Autoimmunerkrankung	Raynaud-Phänomen und antinukleäre Antikörper häufig; Prädisposition des weiblichen Geschlechts

2.1.4. Vaskuläres Remodeling

Infolge der Veränderungen des Gefäßtonus wird die PAH zunehmend als entzündliche, chronisch-proliferative Erkrankung insbesondere der kleinen Lungengefäße verstanden, bei der

es primär zur Einwanderung von Entzündungszellen (Makrophagen, B- und T-Lymphozyten) sowie zur proliferativen Veränderungen der Gefäßwand kommt („vaskuläres Remodeling“) (Hassoun et al. 2009; Morrell et al. 2009). Typischerweise lassen sich eine exzentrische oder konzentrische Intimafibrose mit Ausbildung plexiformer Läsionen, eine Mediahypertrophie, eine Verdickung des Adventitia mit perivaskulären inflammatorischen Infiltraten sowie gelegentlich in-situ-Thrombose beobachten. An der Entstehung dieser Gefäßveränderungen sind auf zellulärer Ebene zahlreiche Mechanismen beteiligt (s. Tabelle 3). Insgesamt gehen diese Veränderungen mit einer verminderten Apoptoserate und einer erhöhten Proliferationsrate der glatten Gefäßmuskelzellen sowie mit der Entstehung Apoptose-resistenter Endothelzellen einher. Es kommt so zu einer zunehmenden Muskularisierung der kleinen Pulmonalarterien mit progredienter Verminderung des Gefäßlumens und Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstandes und des pulmonal arteriellen Druckes ohne Erhöhung des pulmonal kapillären Druckes (präkapilläre pulmonale Hypertonie). Unter körperlicher Belastung steigt der pulmonal arterielle Druck weiter an, da der erhöhte pulmonale Blutfluss nicht durch eine Vasodilatation oder Rekrutierung zusätzlicher Gefäße kompensiert werden kann.

2.1.5. Rechtsherzinsuffizienz

Schwerwiegendste Folge der pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung, die zugleich eine erhöhte Nachlast für den rechten Ventrikel darstellt, ist die Rechtsherzinsuffizienz. Die chronische Druckbelastung führt zu strukturellen Veränderungen wie Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels („rechtsventrikuläres Remodeling“), die mit einer zunehmenden Funktionseinschränkung einhergehen. Obgleich die Rechtsherzhypertrophie primär als physiologische Adaptation an die erhöhte Nachlast im Sinne einer adaptiven Hypertrophie anzusehen ist, kommt es im Verlauf der Erkrankung zum Übergang von der stabilen Hypertrophie zur manifesten Rechtsherzinsuffizienz im Sinne einer maladaptiven Hypertrophie.

Auf molekularer Ebene sind hierbei Wachstumsfaktoren wie Transforming Growth Factor- β 1 (TGF β 1), intrazelluläre Botenstoffe wie Raf-Kinase sowie die Regulation des myokardialen Energiestoffwechsels (mitochondriale Funktion) bedeutsam. Hypertrophie und erhöhte Wandspannung führen zunächst zur einer diastolischen Funktionsstörung mit Verminderung der kontraktiven Reserve, während die systolische Funktion in Ruhe erhalten bleibt. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es jedoch auch zur Ausbildung einer systolischen Dysfunktion mit Abnahme des Herzzeitvolumens bereits unter Ruhebedingungen und zu einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz, die mit den typischen klinischen Zeichen wie peripheren Ödemen, Hepatomegalie, Aszites und Jugularvenenstauung einhergeht. Insbesondere bei erhöhtem PVR kommt der rechtsventrikulären Funktion für die Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens eine entscheidende Bedeutung zu, so dass das Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion letztlich entscheidend für die Prognose von Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist.

2.2. Therapieoptionen

Während der letzten Jahre haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit PAH deutlich verbessert. Diese kann in supportive Maßnahmen wie symptomatische Therapie der Rechtsherzinsuffizienz mit Diuretika, Sauerstofflangzeittherapie, nicht unumstrittener Antikoagulation und eine gezielte Behandlung mit pulmonalen Vasodilanzien unterteilt werden. Neue Therapieansätze zielen auch auf die Rückführung des pulmonalen Gefäßremodelings ab („Reverse Remodeling“) (Rosenkranz 2007).

Bei positivem Vasoreagibilitätstest (rund 5-10% der Patienten mit IPAH) ist ein Therapieversuch mit einem hochdosierten Kalziumkanalantagonisten angezeigt. Sollte sich nach Therapiebeginn (in zirka 3-4 Monaten) kein adäquates Ansprechen einstellen, muss eine weitere gezielte PAH-Therapie begonnen werden.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren verstärken die Wirkung von Stickoxid (NO) durch Hemmung des Enzyms, das für den Katabolismus von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortlich ist. Mit Sildenafil und Tadalafil sind z.Z. zwei oral verfügbare PDE5-Inhibitoren zur Therapie der PAH zugelassen. Riociguat vermittelt zusätzlich eine Steigerung des intrazellulären cGMP durch eine Stimulation des Enzyms lösliche Guanylatzyklase (sGC), welches cGMP bildet. Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) haben eine vasodilatative und antiproliferative Wirkung. Drei ERA (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan) sind für die Behandlung der PAH ab einer WHO-FC II zugelassen. Bosentan und Macitentan sind duale Antagonisten für den ETA- und ETB-Rezeptor, hingegen ist Ambrisentan ein selektiver ETA-Rezeptorantagonist. Prostazyklin führt durch die Adenylatzyklase-abhängige Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) zu einer pulmonalen Vasodilatation. Darüber hinaus konnte ein antithrombotischer, antiinflammatorischer und antiproliferativer Effekt gezeigt werden. Da endogenes Prostazyklin sehr instabil ist, wurden für die medikamentöse Therapie der PAH verschiedene Prostazyklin-Analoga entwickelt. Für die Behandlung der PAH sind Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol zugelassen. Darüberhinaus können in schweren Fällen eine Atrioseptostomie und Lungentransplantation sowie bei CTEPH speziell die pulmonale Endarteriektomie (PEA) als chirurgische Verfahren indiziert sein.

3. Aktuelle Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Die klinischen Symptome der pulmonalen Hypertonie wie Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Husten, Thoraxschmerzen, Schwindel, Synkopen, Palpitationen, Orthopnoe, Bendopnoe, Heiserkeit sind unspezifischer Natur. Zudem beginnt die Erkrankung meist schleichend. Die initialen Beschwerden -insbesondere schnelle Ermüdbarkeit und Dyspnoe- werden häufig als Ausdruck einer körperlichen Dekonditionierung fehlgedeutet. Die pulmonale Hypertonie wird daher häufig erst mit einer Verzögerung von einigen Monaten bis Jahren diagnostiziert. Mit

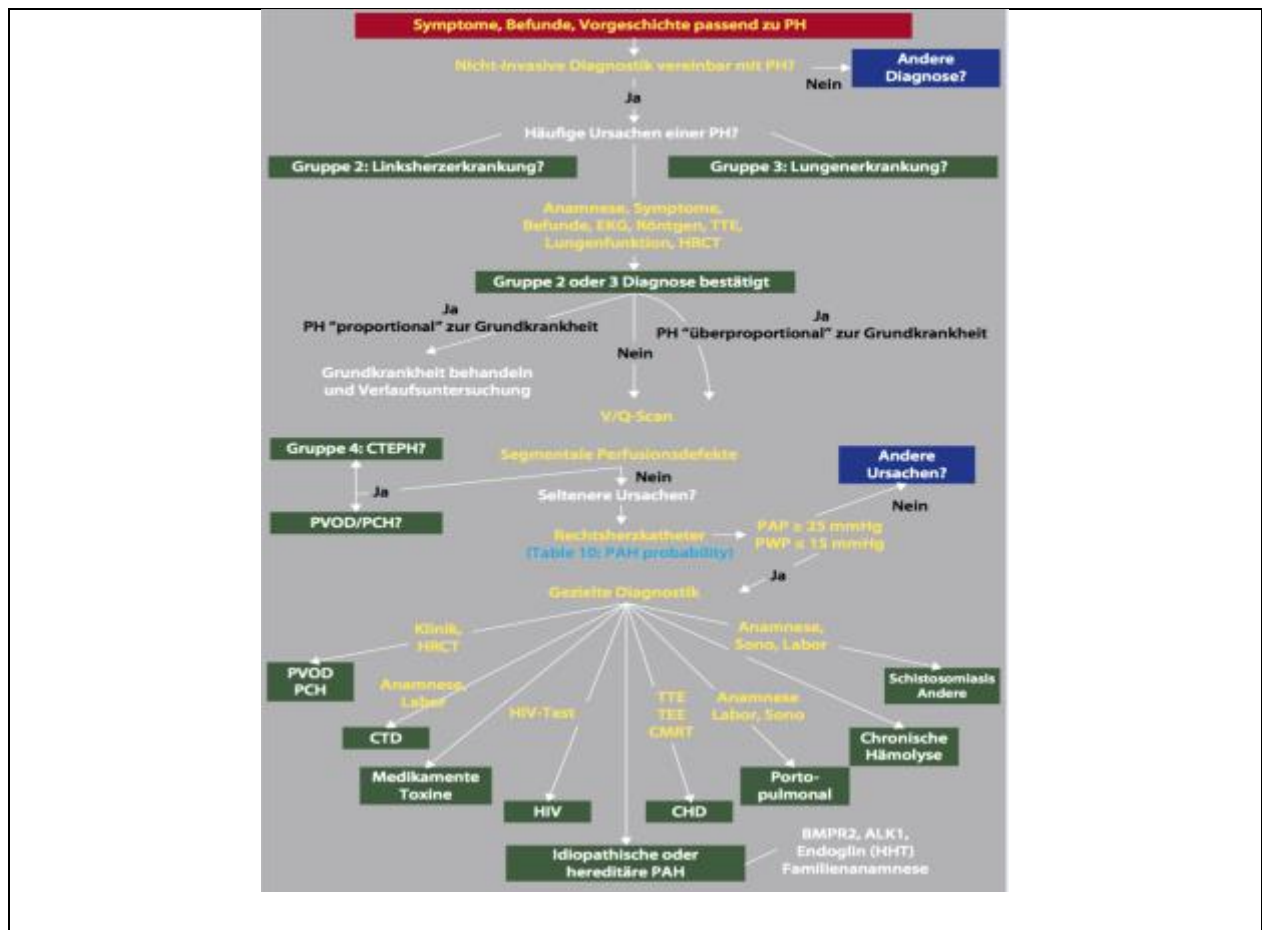
fortschreitender Erkrankung beeinträchtigen die Beschwerden zunehmend die normalen Alltagsaktivitäten. Im Laufe der Zeit entwickelt sich meist eine manifeste Rechtsherzinsuffizienz. Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (Schweregrad) wird nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) semiquantitativ erfasst (WHO-Funktionelle Klasse (FC) I-IV) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

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

Zur Diagnosesicherung und differenzialdiagnostischen Abklärung bei Patienten mit den Zeichen einer pulmonalen Hypertonie wurde ein diagnostischer Algorithmus (Abb. 3) entwickelt, der die Häufigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit der unterschiedlichen Formen der pulmonalen Hypertonie berücksichtigt. Das diagnostische Vorgehen zieht zunächst die häufigen Formen in Betracht (Gruppe 2: PH bei Linksherzerkrankungen; Gruppe 3: PH bei Lungenerkrankungen), anschließend wird eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH; Gruppe 4) identifiziert oder konsequent ausgeschlossen. Erst nach Ausschluss aller genannten Formen werden die verschiedenen Subtypen der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH; Gruppe 1) abgeklärt (Abb. 1).

Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei pulmonaler Hypertonie (PH) entsprechend der aktuellen Leitlinien der ESC/ERS (nach Galié et al. 2009b).



3.1. Nichtinvasive Diagnostik

Die nichtinvasive Diagnostik umfasst: Körperliche Untersuchung, Röntgen-Thorax, Computertomografie, Lungenfunktionsprüfung, kardiopulmonale Belastungsuntersuchung, Blutgasanalyse, Echokardiografie, laborchemische und immunologische Blutuntersuchungen, sowie Ventilations-Perfusions-Szintigrafie.

3.1.1. Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung können auskultatorisch eine prominente Pulmonalis-komponente des 2. Herztons (P2), ein pansystolisches Geräusch bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, eine Verstärkung dieses Auskultationsphänomens bei tiefer Inspiration (Carvallo-Zeichen) oder ein Diastolikum bei einer Pulmonalklappeninsuffizienz (Graham-Steel-Geräusch) auffallen. Auch hört man als Folge der rechtsventrikulären Hypertrophie am unteren Sternalrand oft einen fixierten Herzton. Darüber hinaus können sich bei der fortgeschrittener Erkrankung Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie, hepatojugulärer Reflux, Aszites) zeigen. Im Rahmen der Evaluation der Patienten sollte sowohl bei den anamnestischen Angaben als auch bei den körperlichen Untersuchungsbefunden auf weitere Hinweise und Symptome geachtet werden (z.B. Medikamentenanamnese, Orthopnoe, Nykturie, Raynaud-Phänomen, Schnarchen, Schlafapnoe-Syndrom), um Hinweise auf die Ursache der Pulmonalen Hypertonie nicht zu übersehen.

Hier sind einige davon aufgelistet:

- Landkartenzunge („Lingua geographica“; 20% bei IPAH)
- Teleangiektasien (Osler-Knötchen)
- Klinische Zeichen einer Kollagenose
- Raynaud-Phänomen
- Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger
- Hautveränderungen am Stamm und Streckseite der Oberarme- Prurigo simplex
- Konjunktivitis
- Auskultationsphänomene:
 - Akzentuierter 2. HT
 - 3. oder 4. HT
 - Systolikum bei Trikuspidalklappeninsuffizienz (Carvallo-Zeichen)
 - Graham-Steel-Geräusch (Diastolikum bei Pulmonalisinsuffizienz)

- Ortner-Syndrom = Heiserkeit durch Kompression des N. recurrens sinistra
- Gärtner-Zeichen = Armvenenstau über Herzniveau
- Zeichen der Rechtsherzdekompensation (Ödeme, Aszites, Pleuraerguss re > li, epigastrische Schmerzen, Meteorismus, Hepatomegalie, Halsvenenstauung mit pulssynchroner Pulsation)
- Linksherzinsuffizienzzeichen („reverse Bernheim-effekt“)
- Orthopnoe bei PVOD (bei IPAH extrem selten)
- Pulsus paradoxus (inspiratorisch kleiner werdender Puls)
- Husten und Hämoptysen (selten)

3.1.2. Elektrokardiographie

Das Elektrokardiogramm hat eine relativ hohe Spezifität, aber nur geringe Sensitivität für die Detektion von Rechtsherzschädigungen. Eine sichere EKG-Diagnose wird i.d.R. erst bei einer Verdoppelung der rechtsventrikulären Muskelmasse möglich; bei 50% der PH-Patienten keine EKG-Veränderungen vorhanden (Bossone et al. 2002)

Bei fortgeschrittener rechtsventrikulärer Belastung können eine Rechtsverschiebung der Herzachse sowie Zeichen der Rechtsherzhypertrophie vorliegen.

Tabelle 5: Übersicht der EKG-Zeichen bei Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale

Sinustachykardie
Steil-bis Rechtstyp
Positiver Sokolow-Lyon-Index für RV-Hypertrophie
SI/SII/SIII-Typ, SIQIIITIII-Typ (McGinn-White-Syndrom)
Inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock
Rechts-präkordiale Repolarisationsstörungen

P-pulmonale ($P > 0,20\text{mV}$ in II, III, $> 0,15\text{mV}$ in V1/2)

“Schaufelartige” ST-Streckensenkung in rechtspräkordialen Ableitungen V1-V3 (T-Inversion)

$RV1+SV5 > 1,05\text{mV}$ (Sokolow-Lyon-Index)

“clockwise rotation” mit R/S-Umschlag in V5/V6

Persistierendes S bis V6

R in V1 M-förmig, OUP verspätet (“Wilson-RSB”)

S in I, aVL, V5 und V6 breit und plump (“klassischer RSB”)

3.1.3. Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie stellt bei der Mehrzahl der Patienten eine gute nicht invasive Methode zur initialen Diagnostik und Verlaufskontrolle bei pulmonaler Hypertonie dar. Die quantitative Vermessung der rechten Herzabschnitte erfolgt nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. Bei vergrößerten rechten Herzhöhlen sollte an eine pulmonale Hypertonie gedacht werden. In der Regel liegt bei PH und Rechtsherzbelastung eine begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz vor. Diese ermöglicht die Doppler-Echokardiographische Messung der maximalen Geschwindigkeit (V_{\max}) des Regurgitationsjets. Der systolische rechtventrikuläre Druck (RVSP) kann mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($\Delta P = 4 \times V_{\max}^2$) aus dem systolischen Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel und Addition des rechtsatrialen Drucks abgeschätzt werden. In der Regel (wenn keine Pulmonalstenose bzw. Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflustraktes vorliegt) entspricht der RVSP dem systolischen pulmonal arteriellen Druck (PAPsyst). Der RVSP eines Gesunden beträgt in Ruhe 28 ± 5 mmHg und steigt bei Belastung nicht signifikant an. Patienten mit milder PH weisen Ruhewerte zwischen 35-50 mmHg auf, während ein $RVSP > 50$ mmHg auf eine relevante pulmonale Hypertonie hinweist. In der aktuellen europäischen PH-Leitlinie werden allerdings nur noch Regurgitationsgeschwindigkeiten über der Trikuspidalklappe zur Erkennung einer PH beschrieben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Regurgitationsgeschwindigkeiten über der TK zur Erkennung der PH

Pwak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of otherecho PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤ 2.8 or not measurable	No	Low
≤ 2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9-3.4	No	
2.9-3.4	Yes	High
> 3.4	Not required	

(Galié et al. Eur Respir J 2015; 46: 879–882)

Indirekte Zeichen der schweren PH sind eine paradoxe Septumbewegung und als Folge der Rechtsherzbelastung ein verminderter oder fehlender Kollaps der Vena cava inferior. Beträgt der echokardiographisch gemessene PAPsyst >35 mmHg in Ruhe, so muss bei symptomatischen Patienten, insbesondere bei Belastungsdyspnoe, an eine PH gedacht werden (Badesch et al. 2009; Galié et al. 2009b). Jedoch ist zur Diagnosesicherung und vor Einleitung einer pulmonal vasoaktiven Therapie eine invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter zwingend erforderlich. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Validität der Echokardiographie von der Qualität und Erfahrung des Untersuchers abhängt und dass der systolische pulmonal arterielle Druck echokardiographisch sowohl über- als auch unterschätzt werden kann, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Lungenerkrankung. Wird ein erhöhter RVSP gemessen, so muss differenzialdiagnostisch nach kardialen Ursachen einer PH wie Erkrankungen des linken Herzens, intrakardialen Stunts oder anderen kongenitalen Anomalien (ggf. auch mittels transösophagealer Echokardiographie) gesucht werden. Zur Einschätzung des Schweregrades der Rechtsherzinsuffizienz sowie der Therapieeffizienz behandelter Patienten ist im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen die Messung indirekter

Parameter der rechtsventrikulären Funktion wie Tei-Index und „Tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) hilfreich (Yeo et al.1998; Forfia et al. 2006). Zusammen mit der Fläche des rechten Vorhofs und dem Vorhandensein und der Ausdehnung eines Perikardergusses sind Tei-Index und TAPSE prognostisch bedeutsame Parameter bei Patienten mit PAH neben weiteren Prognoseparametern:

- Tei-Index RV > 0,88
- TAPSE < 18 mm/<15* (Eisenmenger)
- TAPSE < 14 mm (Linksherzinsuffizienz)
- RA-Fläche > 27 cm² PAH
- >25 cm² Eisenmenger
- Perikarderguß!
- SPAP > 48 mmHg CHF
- SPAP > 35 mmHg COPD
- SPAP > 40 mmHg bei ILF
- SPAP > 36 mmHg bei Sklerodermie
- VCI>2cm, Kollapsibilität < 50%
- RVEDD/LVEDD > 0,9
- Schweregrad der TI/V. contracta > 7mm
- RVEF < 30%
- PVR
- Sm <11 cm/s und Em
- RVEDD bei COPD
- RVEDD >36,5 mm bei IPAH
- EI > 1
- PSS >-19% und PSSR

- Strain rate $> -1^{-1}$
- Global strain ≥ -21 (CHF)
- TRDc < 400 ms
- RV-EF 3DE

3.1.4. Bildgebende Diagnostik

- **Thorax-Röntgen-Aufnahme**

Die Veränderungen im Röntgen sind von Dauer und Ätiologie der pulmonalen Hypertonie abhängig. In der Übersichtsaufnahme kann eine Vergrößerung der rechtsseitigen Herzhöhlen auf eine chronische Rechtsherzbelastung hindeuten. Darüberhinaus weisen ein dilatiertes Pulmonalissegment und dilatierte zentrale Pulmonalarterien (knuckle sign, insbesondere ein vergrößerter Diameter der rechtsabsteigender Pulmonalarterie) sowie eine Gefäßrarefizierung im peripheren Lungenparenchym bei Kranialisierung der Perfusion durch Rekrutierung apikaler Pulmonalarterien auf eine chronische pulmonale Hypertonie hin. Obgleich das Thoraxröntgenbild zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 90% der PAH-Patienten pathologisch ist, schließt ein normales Röntgenbild eine pulmonale Hypertonie nicht aus.

- **Computertomographie**

Die hochauflösende Computertomographie stellt die akkurate nicht-invasive Methode zur Diagnose eines Lungenemphysems und von interstitiellen Lungenerkrankungen (Lungenfibrose) sowie eines fibrosierenden Lungenemphysems als mögliche Ursache

einer PH dar. Zudem kann sie Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung (PVOD) geben. Die Kontrastmittel-gestützte CT (Angio-CT) ist eine Methodik, mit der Thromboembolien sowohl in den zentralen als auch peripheren Abschnitten der Pulmonalarterien bis in die Subsegmentebene als Kontrastmittelaussparung und Gefäßabbrüche nachweisbar sind. Bei Patienten mit Lungenhochdruck ist die Angio-CT zum Nachweis oder Ausschluss chronischer Lungenembolien bei chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) von Bedeutung, aber nicht Diagnose-bestimmend. Die US-Methode der Wahl ist die selektive Pulmonalisangiographie. Diese ermöglicht die Entscheidung, ob eine Pulmonale Thrombendarteriektomie möglich ist.

- **Magnetresonanztomographie**

Die MRT ist aufgrund ihrer guten Bildauflösung und der fehlenden Strahlenbelastung als nicht invasive Methode zur Beurteilung der rechtsventrikulären Wanddicke und Kontraktilität besonders geeignet. Vor allem für die rechtsventrikuläre Funktionsbeurteilung gewinnt die MRT bei Patienten mit PAH zunehmend an Bedeutung, ermöglicht in Zukunft wahrscheinlich auch hämodynamische Messungen im Lungenkreislauf.

- **Ventilations-Perfusionsszintigraphie**

Zum Nachweis oder Ausschluss chronisch-rezidivierender Lungenembolien wird bei Patienten mit chronischer PH die Perfusions/Ventilations-Szintigraphie der Lunge empfohlen (Badesch et al. 2009; Galie et al. 2009b; Hoeper et al. 2010b), die bei jeder schweren PH Bestandteil der initialen Diagnostik sein sollte. Bei akuten und chronischen Lungenembolien zeigen sich typischerweise segmentale Perfusionsausfälle bei erhaltener Ventilation („Mismatch“). Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie ist der

Angio-CT hinsichtlich der Detektion einer CTEPH überlegen (Tunsriü et al. 2007), eine normale Perfusions-Szintigraphie schließt eine CTEPH mit hinreichender Sicherheit aus. Bei zweifelhaften Szintigraphie-Befunden sollte zusätzlich eine Pulmonalis-Angiographie durchgeführt werden.

3.1.5. Lungenfunktionsdiagnostik

Mit Hilfe der Lungenfunktion lassen sich obstruktive oder restriktive Ventilationsstörungen als Ursache einer PH zuverlässig delektieren. Jedoch lassen sich auch bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie meist eine leichtgradige kombinierte Ventilationsstörung sowie eine eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO) finden. Andererseits können die spirometrischen Parameter und auch die DLCO selbst bei schwerer pulmonal arterieller Hypertonie normal sein. In der Blutgasanalyse zeigt sich bei der PAH meist eine moderate Hypoxämie, der $p\text{CO}_2$ ist aufgrund der Hyperventilation praktisch immer erniedrigt (Hoeper et al. 2007).

3.1.6. Spiroergometrie

Die Spiroergometrie leistet einen wichtigen Beitrag in der Frühdiagnostik, der Einschätzung des Schweregrades und in der Verlaufskontrolle bei pulmonaler Hypertonie und resultierender Rechtsherzinsuffizienz. Die Beobachtung des Gasaustausches unter körperlicher Belastung eröffnet die Möglichkeit eine chronische Rechtsherzbelastung bereits in milden oder latenten Stadien zu erkennen (Yasunobu et al. 2005). Darüber hinaus kann mittels Spiroergometrie zwischen verschiedenen Ursachen einer kardiopulmonalen Leistungseinschränkung (z.B. Herzinsuffizienz, COPD, pulmonal vaskuläre Erkrankungen) differenziert werden (Wassermann et al. 2004). Die wichtigsten Parameter, die für die PH Bedeutung haben, sind die Spitzen-Sauerstoffaufnahme (peak-VO_2) sowie das ventilatorische Äquivalent für CO_2 (VE/VCO_2) und der endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck (PETCO_2).

3.1.7. Biomarker

Es existieren keine Laborparameter, die spezifisch auf eine PAH bzw. Rechtsherzinsuffizienz hinweisen. Jedoch kann die Bestimmung gezielter, prognostisch relevanter Laborparameter, welche das Ausmaß einer Rechtsherzbelastung anzeigen können, wie B-type natriuretic Peptide (BNP) bzw. N-terminales Pro-BNP (NTproBNP) und kardiales Troponin T, sowohl im Rahmen der initialen Diagnostik als auch zur Beurteilung des Therapieeffektes hilfreich sein. Sowohl BNP- als auch NTproBNP-Spiegel korrelieren bei Patienten mit PAH mit dem Überleben und können daher zur Identifizierung besonders gefährdeter Patienten sowie zum Monitoring der Behandlungseffizienz eingesetzt werden. Im Rahmen der venösen Druckerhöhung kann es zudem zur Stauungsproteinurie und Erhöhung der Leberenzyme kommen.

3.2. Invasive Diagnostik

3.2.1. Rechtsherzkatheteruntersuchung

Bis zum 20. Jahrhunderts war die fehlende Möglichkeit zur Sondierung des Lungenkreislaufs beim Menschen das Haupthindernis der kardiopulmonalen Forschung. 1929 veröffentlichte Werner Forssmann das Bild seiner Selbstkatheterisierung über die Vena cubitalis anterior bis in das Herz. Cournand und Richard sahen in der Technik ein beträchtliches Potenzial. Sie entwickelten die Forssmann-Methode weiter und wendeten sie erst bei Tieren und 1940 letztendlich auch beim Menschen an. Im Jahre 1956 erhielten Forssmann, Cournand und Richard den Nobelpreis in Physiologie und Medizin für den Beitrag zum Verständnis des Kreislaufs.

Es besteht weiterhin ein klarer Konsens unter Experten, dass die Messung des pulmonalen Drucks mittels RHK die zentrale diagnostische Untersuchung bei der PH ist. Die führende Rolle

der Katheteruntersuchung ist trotz rapider Entwicklung moderner nichtinvasiver Methoden weiterhin unstrittig.

Einige Details der RHK-Untersuchung wurden in den letzten Jahren ausgiebig diskutiert und in vielen dieser Fragen besteht heute weltweiter Konsens. Zu diesen Themen gehört die Bestimmung der Null-Referenzlinie. Laut Empfehlungen der letzten Weltkonferenz sollte vor der Durchführung der hämodynamischen Messungen die Referenzlinie einheitlich auf Höhe des mittleren Thoraxniveaus eingestellt werden, um vergleichbare Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren zu erzielen. Sollten die Messungen nicht in der liegenden Position durchgeführt werden, könnte die Referenzlinie auf Höhe des Referenzpunkts im Treffpunkt der mitsagittalen Ebene, der frontalen Ebene auf mitthorakaler Höhe und der transversalen Ebene auf Höhe des vierten anterioren Interkostalraums ausgewählt werden. Breiter Konsens besteht bei der Methode zur Messung des Herzzeitvolumens. Diese sollte mittels Thermodilution oder mit der direkten Fick-Methode erfolgen. Die Erhebung der Sauerstoffaufnahmewerte aus Tabellen und somit die Verwendung der indirekten Fick-Methode können zu wesentlichen Ungenauigkeiten in der Berechnung des HZV und des pulmonalen Gefäßwiderstands führen. Nach wie vor gilt als Konsens, dass im Rahmen der Untersuchung bei Patienten mit einer IPAH auch ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt werden soll. Es gibt auch Einigkeit, dass zur Definition einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) nicht nur die Erhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Drucks ($PAP_m \geq 25 \text{ mmHg}$, Diagnose einer PH), sondern auch ein normaler pulmonal arterieller Verschlussdruck ($PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$) und ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand ($PVR > 3 \text{ Wood-Einheiten}$) nachgewiesen werden muss.

Die RHK-Untersuchung ist zur Bestätigung der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie, zur Abklärung der Ätiologie sowie zur Einschätzung des Schweregrades und der Prognose indiziert. Die invasive Untersuchung ermöglicht die direkte Messung der hämodynamischen Parameter im kleinen Kreislauf. Mittels Swan-Ganz-Katheter kann neben dem pulmonal arteriellen Druck auch

der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen werden, der eine Aussage über den linksventrikulären Füllungsdruck erlaubt. Dieser ermöglicht die Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie. Zusätzlich können wichtige Erkenntnisse über den Funktionszustand des rechten Herzens gewonnen werden (Übersicht in Tabelle 7).

Tabelle 7: Messparameter im Rahmen der Rechtsherzkatheter-Untersuchung

- Pulmonal arterieller Druck (PAP) (systolisch, diastolisch, Mitteldruck)
- Pulmonal arterieller Verschlussdruck (PAWP)
- Rechtsventrikulärer Druck (RVP)
- Transpulmonaler Gradient (TPG), diastolischer Druckgradient (DPG)
- Herzzeitvolumen (HZV); Bestimmung nach Fick'schem Prinzip oder Thermodilution
- Oxymetrie: O₂-Sättigungen systemisch arteriell, pulmonal arteriell, Vena cava superior
- Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)

Eine Erhöhung des PAWP resultiert bei einer Linksherzerkrankung mit pulmonaler Stauung (pulmonal venöse Hypertonie). Die wichtigsten invasiv ermittelten Parameter, die mit der Überlebensrate korrelieren, sind der rechtsatriale Druck (RAP), das Herzzeitvolumen (HZV) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung.

Eine zusätzliche Linksherzkatheter-Untersuchung mit Koronarangiographie ist bei Verdacht auf eine relevante koronare Herzerkrankung durchzuführen.

3.2.2. Vasoreagibilitätstestung

Der Vasoregibilitätstest dient der Identifizierung von Patienten, die von einer dauerhaften Therapie mit hoch dosierten Kalziumantagonisten profitieren können. Er wird bei allen Patienten empfohlen, bei denen eine PAH im Rahmen der RHK-Untersuchung diagnostiziert oder bestätigt wird. Eine akute Vasoregibilitätstestung sollte nur mit sicheren, potenten und kurzwirksamen pulmonalen Dilatatoren durchgeführt werden. Als solche werden insbesondere inhalatives NO (10-20 ppm über 5-10 min) oder inhalatives Iloprost (5 µg über 5-10 min) empfohlen (Badesch et al. 2009; Galié et al. 2009; Jing et al. 2009; Hoeper et al. 2010b). Darüber hinaus werden auch intravenöse Prostanoiden (Epoprostenol) oder intravenöses Adenosin eingesetzt.

Definition:

Ein positiver Vasoregibilitätstest ist definiert als Abfall des pulmonal arteriellen Mitteldrucks um mindestens 10 mmHg auf unter 40 mmHg, bei gleichbleibendem oder ansteigendem Herzzeitvolumen.

Nur Patienten, die diese Responder-Kriterien erfüllen, kommen als Kandidaten für eine Langzeittherapie mit oralen Kalziumantagonisten in Frage. Bei der Durchführung des Tests muss bedacht werden, dass nur ein kleiner Teil (zirka 5-7%) der Patienten mit IPAH/HPAH oder Appetitzügler-indizierter PAH dauerhaft von einer Therapie mit Kalziumantagonisten profitiert (Sitbon et al. 2005), während bei allen anderen Formen der PAH kein therapeutischer Effekt gezeigt wurde und somit eine Vasoregibilitätstestung nicht indiziert ist.

3.2.3. Bestimmung des Herzminutenvolumens

Zur Bestimmung des HZVs während der RHK haben sich zwei Verfahren etabliert: die Thermodilutionsmethode (TD) und die Fick'sche Methode (Fick-Methode). Beide Methoden

beruhen auf dem Grundsatz der Indikatorverdünnung. Die TD nutzt eine definierte Menge an kalter Flüssigkeit als Indikator, wohingegen bei der Fick-Methode Sauerstoff als Indikator dient. Bei Shuntvitien, wie beispielsweise einem offenen Foramen ovale (PFO), ist die Fick zur Bestimmung des HZVs der TD vorzuziehen. Das HZV wird bei der Fick-Methode als Quotient aus der Sauerstoffaufnahme (VO_2) und der arterio-venösen Differenz ($avDO_2$) berechnet. Bei hämodynamischen Shuntvitien, sowie Herzklappenfehlern ist die Fick-Methode der Goldstandard. Eine Alternative zur direkten Bestimmung der VO_2 -Werte sind indirekte VO_2 -Schätzwerte. Die Methode wird in vielen Zentren angewendet. 1969 wurden erstmalig von LaFarge und Miettin (LaFarge et al. 1970) VO_2 -Schätzwerte in einer weit angelegten Studie bestimmt. Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Kindern. Die Messung der VO_2 wurde dabei unter Anästhesie vorgenommen. Anhand der aus den erhobenen Daten abgeleiteten Formel kann durch Kenntnis von Alter, Geschlecht und BSA ein geschätzter VO_2 -Richtwert berechnet werden. So ist ohne direkte Messung der VO_2 die Bestimmung des HZVs durch die Fick indirekt möglich. Trotz vereinfachter HZV-Bestimmung durch diese Methode ist sie im Vergleich zu anderen Verfahren umstritten.

Die Thermodilutionsmethode wurde 1954 durch Fegler (Fegler et al. 1954) unter Verwendung der Stewart-Hamilton Gleichung entwickelt. Die Einführung des Swan-Ganz-Katheters im Jahre 1971 vereinfachte zudem das Verfahren (Ganz et al. 1971). Heutzutage wird die Thermodilution weltweit in zahlreichen Herzkatheterlaboren angewendet.

Das Prinzip der TD beruht auf der Injektion einer definierten Menge an kalter Flüssigkeit (10 ml im Bolus) über den PA-Katheter in den rechten Vorhof. Die induzierte Temperaturänderung wird durch den Thermistor in der Pulmonalarterie registriert. Anhand der Temperaturverlaufskurve wird das HZV entsprechend der Stewart- Hamilton Formel kalkuliert. Die rasche Injektion von 10 ml 0 bis 5 °C kalter Kochsalzlösung gilt als Standard. Zur Bestimmung des HZVs durch die Thermodilution empfiehlt sich die Durchführung von mindestens drei Messungen, aus denen im weiteren Verlauf der Mittelwert gebildet wird. Bei der TD sind im Gegensatz zur Fick-Methode

keine Blutentnahmen zur HZV-Berechnung erforderlich. Es kommt weder zur einer Rezirkulation noch Kumulation des Indikators. Die Kalibrierung der Thermo-Messinstrumente ist einfach, so dass mehrere Messungen innerhalb kürzester Zeit möglich sind. Ein Kälteverlust des Indikators während der Katheterpassage kann zu einer falsch hohen HZV-Berechnung führen. Bei Vorhofflimmern sollte die Thermodilutionsmethode nicht angewendet werden. Ebenfalls wird die Bestimmung des HZVs durch die Thermodilution laut Europäischer Leitlinien bei Shuntvitien und Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) nicht empfohlen. Die Fick-Methode ist in diesen Fällen der Thermodilution überlegen.

3.2.4. Herausforderungen der invasiven Diagnostik

Die wichtigsten aktuellen Herausforderungen im Bereich der invasiven Diagnostik der PH sind in erster Linie Themen, die sich mit der Frühdiagnostik und Differenzialdiagnostik der Erkrankung beschäftigen, z.B.:

- **Bestimmung der Null-Referenzlinie**

Einige Details der RHK-Untersuchung wurden in den letzten Jahren ausgiebig diskutiert und in vielen dieser Fragen besteht heute weltweiter Konsens. Zu diesen Themen gehört die Bestimmung der Null-Referenzlinie. Laut Empfehlungen der letzten Weltkonferenz sollte vor der Durchführung der hämodynamischen Messungen die Referenzlinie einheitlich auf Höhe des mittleren Thoraxniveaus eingestellt werden, um vergleichbare Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren zu erzielen.

- **„Belastungsinduzierte PH“**

Die Definition einer PH erhielt bis 2008 einen „Belastungsteil“. Zur Erfüllung der Kriterien für eine PH musste entweder der mittlere pulmonale Druck in Ruhe >25 mmHg oder bei Belastung >30 mmHg liegen. Beim Weltkongress in Dana Point (2008) wurde die belastungsinduzierte PH

entfernt, da Daten zeigten, dass der pulmonale Druck bei Belastung stark vom Alter und der Belastungsstufe abhängig ist. Eine einheitliche Grenze für die Definition war nicht länger haltbar. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien durchgeführt, um hämodynamische Änderungen während der Belastung bei gesunden Personen und Patienten mit einem Risiko (in erster Linie Sklerodermie) für die Entwicklung einer PH zu untersuchen. Aktuelle Studien zeigen, dass die Kombination eines Anstiegs des mittleren PAP >30 mmHg, eines Δ PAPm/ Δ HZV > 3 mmHg/l/min und zusätzlich eines totalen pulmonalen Widerstands > 3 WU bei maximaler Belastung eine pulmonale Vaskulopathie mit hoher Sensitivität und Spezifität identifizieren kann (Naeije et al. 2015; Herve et al. 2015). Hohe PAPm-Werte bei niedrigem pulmonalem Widerstand (< 3 WU) bei Belastung weisen nicht auf eine pulmonale Gefäßerkrankung hin. Diese Daten könnten eventuell eine neue Basis für die Trennung zwischen einem physiologischen und pathologischen belastungsinduzierten Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks bei Belastung sein. Eine solche Abgrenzung wäre aus klinischer Sicht sehr wichtig, weil Studien bei Sklerodermiepatienten gezeigt haben, dass ein überproportionaler belastungsinduzierter PAP-Anstieg mit einer schlechten Prognose einhergeht und mit einer deutlich herabgesetzten körperlichen Leistungskapazität assoziiert ist (Lau et al. 2016). Bisher liegen nur wenige Daten für die hämodynamische Charakterisierung älterer Patienten vor. Besonders bei Patienten >70 Jahre ist nicht bekannt, ob die vorgeschlagene Trennung zwischen physiologischen und pathologischen Änderungen bei Belastung wirklich sinnvoll ist. In dieser Altersgruppe zeigten Studien auch bei gesunden Probanden einen deutlich steileren Anstieg des pulmonalen Drucks und einen geringeren Abfall des pulmonalen Widerstands als bei jüngeren Personen. Die klinische Relevanz der sog. Bordeline-Erhöhung des pulmonalen Drucks in Ruhe (PAPm 21-24 mmHg) wurde in den letzten Jahren öfter zusammen mit der Relevanz von belastungsinduzierten hämodynamischen Veränderungen bei borderline-PH diskutiert. Eine aktuelle Studie zeigte tatsächlich, dass Patienten mit einer Borderline-Erhöhung des pulmonalen Druckes unter Belastung einen steilen Anstieg des pulmonalen Druckes aufweisen. Diese Daten

unterstützen, dass bereits diskrete hämodynamische Veränderungen in Ruhe auf eine frühe pulmonal-vaskuläre Erkrankung hinweisen können. Es gibt aber weiterhin wichtige unbeantwortete Fragen. Die wohl wichtigste Frage ist, ob belastungsinduzierte Veränderungen eine therapeutische Konsequenz haben könnten? Eine Gruppe von Experten hat dieses Jahr eine ERS - „Task-Force“ gegründet, um ein Expertenstatement zum Thema „pulmonale Belastungshämodynamik“ zu entwickeln und Antworten für Fragen wie diese zu finden. Ergebnisse sind für 2016 zu erwarten.

- **Diagnose einer PH bei Herzerkrankungen.**

Die Diagnose einer PH bei Linksherzerkrankungen ist grundsätzlich durch einen PAWP > 15 mmHg gekennzeichnet. Eine Linksherz-assoziierte PH muss nicht immer mit einem erhöhten PAWP in Ruhe assoziiert sein. Das bedeutet, dass Patienten mit einem normalen PAWP, aber mit klinisch bestätigter diastolischer Dysfunktion als „PH bei Linksherzerkrankung“, klassifiziert werden können. Die zuverlässige Trennung zwischen PAH- bzw. PH-Patienten bei Linksherzerkrankungen mit noch normalem PAWP ist eine besondere Herausforderung, welche von großer klinischer Relevanz für die Therapie ist. Die „Fluid Challenge“ während der RHK-Untersuchung ist eine mögliche Methode zur Demaskierung einer latenten Linksherzinsuffizienz. Bei der „Fluid Challenge“ werden innerhalb von kurzer Zeit größerer Mengen von Flüssigkeit infundiert (500-2000ml). Diese Intervention führt bei einer „latenten“ Linksherzinsuffizienz (z.B. bei einer diastolischen Dysfunktion) zu einem deutlichen PAWP-Anstieg. Die vorliegenden Daten sind aber leider nicht einheitlich. Eine frühe Studie wies darauf hin, dass Patienten mit einer Herzerkrankung mit einem deutlich steileren Anstieg des PAWP auf die „Fluid Challenge“ reagieren. In den neueren Studien war diese Unterscheidung jedoch nicht mehr so eindeutig und auch Patienten ohne Linksherzfunktionseinschränkung zeigten manchmal einen relevanten pulmonalen Druckanstieg nach der „Fluid Challenge“. Die Methode könnte daher in Frage kommen, Patienten mit PAH und Patienten mit einer latenten Linksherzerkrankung zu

unterscheiden. Sie wird aber eine adäquate klinische Einschätzung des Arztes nicht ersetzen. Als Alternative kann die Belastungsuntersuchung in Erwägung gezogen werden, um eine relevante, aber „latente“ diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels nachzuweisen. Ein deutlicher Anstieg des kapillären Verschlussdrucks bei Belastung spricht eindeutig für eine linksventrikuläre Komponente. Eine Standardisierung und die Etablierung von Grenzwerten sind für beide Methoden dringend notwendig.

- **Diagnose einer PH bei Lungenerkrankungen.**

Ähnlich wie bei der PH bei Linksherzerkrankungen ist die Beurteilung der hämodynamischen Rolle einer Lungenerkrankung bei Patienten mit einer PH nicht immer eindeutig. Atemwegs- und Lungenerkrankungen wie COPD oder Lungenfibrose sind oft mit einem leichten Anstieg des pulmonalen Druckes und Widerstands assoziiert. In diesen Fällen wird prinzipiell die bestmögliche Behandlung der Grunderkrankung empfohlen und nicht die Einleitung einer Therapie wie bei PAH. Eine besondere Herausforderung bietet die Situation, wenn eine weniger schwere Lungenerkrankung mit einer schweren hämodynamischen Einschränkung assoziiert ist. Damit wird in diesen Fällen die Hämodynamik zum leistungslimitierenden Faktor. In dieser Situation könnte der Einsatz einer gezielten PAH-Therapie gerechtfertigt sein, allerdings nur in Expertenzentren, wo genügend Erfahrung vorliegt oder im Rahmen klinischer Studien. In der aktuellen Empfehlung wurden auch Grenzwerte zur Auswahl der geeigneten Patienten vorgeschlagen. Dies sind COPD-Patienten mit einer schweren PH (PAP_{mean} >35mmHg) und einer FEV₁>60% sowie Lungenfibrose-Patienten mit einer schweren PH und FVC > 70% der Norm.

Die Berücksichtigung der atmungsbedingten Änderungen des pulmonalen Drucks während der hämodynamischen Messungen bei Lungenkranken ist eine zusätzliche besondere Herausforderung. Bereits zum Zeitpunkt der ersten Herzkatheteruntersuchung wurde erkannt, dass der intrathorakale Druck und damit der gemessene pulmonale Druck atembedingten

Schwankungen unterliegen. Der intrathorakale Druck kann in der Praxis durch die Messung des intraösophagealen Drucks geschätzt werden. Die Durchführung der Messung bei jeder RHK-Untersuchung ist aber nicht praktikabel. Um die Auswirkungen der intrathorakalen Druckänderungen während des respiratorischen Zyklus zu minimieren, wurde vorgeschlagen, dass der pulmonale Druck über drei respiratorische Zyklen gemittelt wird. Spätere Empfehlungen aus den 1970er Jahren entfernen sich von dieser Sichtweise und schlagen vor, den pulmonalen Druck endexpiratorisch (FRC-Niveau) zu messen, weil sich in dieser Position die nach innen und außen gerichteten Kräfte im Brustkorb ausgleichen. Diese Vorgangsweise wurde in vielen Zentren übernommen und wird auch in den aktuellen Empfehlungen berücksichtigt. Beim letzten Weltkongress wurde dieses Thema allerdings wieder diskutiert, weil es auch Argumente für die Verwendung des digitalen Mittelwerts des Drucks über mehrere Atemzüge gibt. Bei Patienten mit abnormalen intrathorakalen Druckwerten und erhöhten respiratorischen Schwankungen wäre die Verwendung von gemittelten Druckwerten besonders bei Belastung physiologischer. Ein weiteres Argument für die Mittelung ist, dass auch die Messung des Herzzeitvolumens, welches zusammen mit dem pulmonalen Druck zur Erfassung des pulmonalen Gefäßwiderstands notwendig ist, über mehrere respiratorische Zyklen hinweg erfolgt.

3.2.5. Weitere diagnostische Möglichkeiten

- **MRT**

Die MRT gilt als Goldstandard-Methode zur Erfassung der rechtsventrikulären Funktion. Die MRT ist die Methode der Wahl in Studien, welche die Änderungen der Rechtsventrikulären Funktion bei PH-Patienten untersuchen. Nach mehreren kleineren monozentrischen Untersuchungen konnte kürzlich in einer großen internationalen Studie bei PH-Patienten, die eine gezielte PAH-Therapie erhielten, die Besserung der rechtsventrikulären Funktion mittels

MRT nachgewiesen werden. Die MRT konnte zusätzlich durch die vierdimensionale Kodierung eines Wirbels (Vortex) in der zentralen Pulmonalarterie den mittleren pulmonal arteriellen Druck erfassen und erlaubt durch neuere Sequenzen sogar die Bestimmung weiterer intrathorakaler Druckwerte und eine gute Darstellung der Lungenperfusion und der chronischen Perfusionsdefekte. Die mit Rechtsherzkatheter kontrollierten hämodynamischen Studien sind sehr vielversprechend und die Methode könnte vielleicht in naher Zukunft eine fast komplette anatomische und funktionelle Darstellung des Herzens und des kleinen Kreislaufs erlauben.

- **PET**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigt einen gesteigerten Glukosemetabolismus der anatomischen Strukturen an. In den letzten Jahren wurde auch im Bereich PAH Studien durchgeführt. Die Annahme ist, dass anaerobe Prozesse mit erhöhtem Glukosebedarf in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen. In einer frühen Studie konnte bei Patienten mit IPAH ein erhöhter Glukosemetabolismus im rechten Ventrikel nachgewiesen werden. Die Glukoseaufnahme war mit der Druckbelastung des Ventrikels assoziiert und konnte nach gezielter Therapie reduziert werden. Das mittels PET bestimmte rechtsventrikuläre Volumen und die Auswurffraktion zeigten bei PH-Patienten eine moderate bis hohe Korrelation mit CT und MRT. Daher ist es möglich, mittels PET den Glukosemetabolismus und gleichzeitig die Funktion des rechten Ventrikels zuverlässig zu erfassen. Eine aktuelle Analyse weist darauf hin, dass eine erhöhte Glukoseaufnahme sogar eine prognostische Relevanz haben könnte.

Eine weitere Methode zur Untersuchung der pulmonalen Zirkulation ist die SPECT-CT (Einzelphotonen-Emissions-CT), welche bei Patienten mit einer präkapillären PH eine fehlende schwerkraftabhängige Redistribution des pulmonalen Flusses anzeigte und so in der Lage war, Patienten mit einer präkapillären PH von Kontrollpersonen zu unterscheiden. Diese Redistribution der pulmonalen Durchblutung korrelierte sogar mit prognostisch relevanten

Parametern wie dem 6-min-Gehtest, der WHO-funktionellen Klasse oder TAPSE. Natürlich müssen diese vielversprechenden Ergebnisse mit PET und SPECT-CT erst durch prospektive Studien bestätigt werden, bevor die Methoden in der Routine eingesetzt werden.

4. Epidemiologie der pulmonalen Hypertrophie

Die PH zählt zu den seltenen Erkrankungen und wird im Allgemeinen erst ein bis vier Jahre nach Symptombeginn erkannt oder mgl. garnicht. Die epidemiologischen Daten können somit nur bedingt die echte Inzidenz und Prävalenz der PH widerspiegeln, ermöglichen aber wichtige Einblicke in den Verlauf der PH und deren prognostischen Variablen (Tabelle 7).

4.1. Übersicht der bisherigen Register

Die zur Analyse der epidemiologischen Daten verfügbaren Register sind Register für epidemiologische Zwecke (national oder multinational), Krankenhaus-Abrechnungs-Informationen für bestimmte Erkrankungen (regional oder nur aus einzelnen Zentren), zur Erfassung einer bestimmten Therapie und deren Epidemiologie oder Postmarketing-Beobachtungsstudien. Prinzipiell unterscheiden Rubin et al. drei Typen von prospektiven Registern zur Analyse zeitabhängiger prognostischer Variablen: nicht-selektive Register, Register neu diagnostizierter Patienten und interventionelle Register (Rubin et al. 2012).

NIH-Register (USA): 1987 beschrieben Rich et al., dass in einem Zeitraum von 4 Jahren nur 187 Fälle einer Primären Pulmonalen Hypertonie an das National Heart, Lung and Blood Institute in Bethesda gemeldet wurden.

REVEAL-Register (USA): The Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management (REVEAL) ist eine Beobachtungsstudie, an der 55 Zentren in den USA beteiligt sind,

um aktuelle Informationen zur Demografie, zum Verlauf und zur Therapie von PH-Patienten der Gruppe 1 (PAH) zu erhalten. Auch Kinder wurden in das Register eingeschlossen. Die zwischen 3/2006 und 9/2007 aufgenommenen Patienten wurden bis Ende 2010 beobachtet, sollten aber prospektiv bis Ende 2012 mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren verfolgt werden (Badesch et al. 2010, McGoon und Miller 2012).

The Surveillance of North American Pulmonary Hypertension (USA): Prospektive

Beobachtungsstudie aus zwölf großen Zentren in Nordamerika zur Erfassung der Ursachen und Schwere der PH von 9/1996 bis Ende 1997. Insgesamt wurden 205 Patienten mit IPAH und 374 mit sekundärer PH erfasst (Rich et al. 2000).

Surveillance of Pulmonary Hypertension in America (USA): Register aus 13 Zentren in den USA zur Erfassung neu diagnostizierter PH-Patienten (n = 1335) von Anfang 1998 bis 6/2001 (Walker et al. 2006).

Pulmonary Hypertension Surveillance United States: Krankenkassen- und Mortalitätsdaten aus den USA von 1980 – 2002. Hyduk et al. (2005) sowie Kirson et al. (2011) zeigten anhand öffentlicher Gesundheitsdaten eine Zunahme der Todesfälle durch PH in den USA von 1980 bis 2002.

Pulmonary Hypertension Connection (PHC): Einzelzentrumsregister in Chicago von 1982 – 2006 (Thenappan et al. 2007).

Französisches Register: Registerstudie aus 17 Universitätskliniken in Frankreich mit 674 neu diagnostizierten PAH-Patienten im Zeitraum von 10/2002 – 10/2003 (Humbert et al. 2006, 2010a, 2010b).

CompERA-XL (Europa): Multizentrisches europäisches PH-Register. Zunächst stand das Acronym CompERA für »Comparison of Endothelin Receptor Antagonist Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension«. Aufgrund der veränderten Einschlusskriterien wurde es abgeändert in »Comparative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension«. Seit 2007 wurden mehr als 2750 Patienten aus 33 Zentren eingeschlossen und 120 000 Follow-up-Visiten registriert (Opitz et al. 2010, Hoeper et al. 2011).

Schweizer Register: Register der Schweizer Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH) mit Einschluss von 996 Patienten mit PH, darunter 549 mit PAH, von Anfang 1999 bis Ende 2012 (Mueller-Mottet et al. 2014).

Multizentrisches Europäisches Register (International Primary Pulmonary Hypertension Study): Register unter Beteiligung von 220 Zentren in Großbritannien, Frankreich, Belgien und den Niederlanden ab 1996. Ziel war, die Rolle der Anorektika und anderer Risikofaktoren der IPAH zu erforschen (Abenham et al. 1996).

Spanisches PH-Register (Registro Español de Hipertensión Pulmonar; REHAP): Register unter Beteiligung von 31 Kliniken mit Einschluss von PAH- und CTEPH-Patienten (567 prävalente und 156 inzidente Patienten) von Anfang 7/2007 bis Ende 6/2008 (Subias 2010, Jiménez 2009).

Englisches ASPIRE Registry (Assessing the Spectrum of Pulmonary Hypertension Identified at a Referral Centre): Studie des britischen Referenzzentrums für PH (Sheffield Pulmonary Vascular Disease Unit, Royal Hallamshire Hospital) mit allen therapienaiven PH-Patienten von 2001 – 2010 (Hurdman et al. 2012).

Schottisches Register: Peacock et al. (2007) untersuchten die Inzidenz und Prävalenz der PAH in Schottland aus zwei Perspektiven: Entlassungsdiagnosen von 1986 – 2001 (Scottish Morbidity Report) und Daten eines spezialisierten tertiären PAH-Zentrums (The Scottish Pulmonary Vascular Unit) von 1997 – 2006.

TRAX-Register: Postmarketing-Beobachtungsstudie nach Zulassung von Bosentan durch die EMA (Humbert et al. 2007).

Chinesische Registerdaten: Jing et al. berichteten 2007 über 72 Patienten mit einer IPAH oder FPAH (Familiären PAH) aus dem Zeitraum von 1999 – 2004.

Israelische Registerdaten: Appelbaum et al. (2001) berichteten anhand retrospektiver Daten die Inzidenz der IPAH in Israel zwischen 1988 und 1997.

Portugiesisches PH-Register: Baptista et al. (2013) berichteten über erwachsene Patienten mit PAH und CTEPH aus ganz Portugal.

Tschechisches PH-Register: Jansa et al. (2014) berichteten das Überleben von erwachsenen Patienten mit PAH aus vier tschechischen PH-Zentren.

VOLT-Register: Postmarketing-Beobachtungsstudie nach Zulassung von Ambrisentan durch die EMA (Vachery et al. 2013).

PH-Register des Zentrums für Pulmonale Hypertonie an der Universität Gießen: In der monozentrischen retro- und prospektiven Datenanalyse des Zentrums für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, wurde die Mortalität von 1725 der insgesamt 2 008 im PH-Register erfassten Patienten

mit PH (1991 bis 1/2010) analysiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 58,6 Jahre, das Verhältnis von Frauen zu Männern 1,3:1 (Hecker 2013).

Schwedisches PAH- und CTEPH-Register (Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Register (SPAHR)): Zwischen 2008-2014 wurden 457 Patienten mit PAH (mittleres Alter: 67 Jahre, 64% Frauen) in das Register eingebracht. 77% (PAH) befanden sich bei Diagnosestellung in WHO FC III-IV. Arterielle Hypertension, Diabetes, KHK und Vorhofflimmern waren häufige Komorbiditäten, besonders bei den > 65-jährigen. Das 1-, 3- and 5 Jahres-Überleben betrug 85%, 71% und 59% für PAH-Patienten. Die Inzidenz einer IPAH/HPAH, assoziierten PAH betrug 5 und 3/1 Million E/a und die Prävalenz 25 und 24/1 Million E (Radegan G et al.2016).

4.2. Idiopathische und hereditäre PAH (Gruppen 1.1 und 1.2)

- **NIH-Register**

1987 beschrieben Rich et al., dass in einem Zeitraum von 4 Jahren nur 187 Fälle einer IPAH (mittleres Alter der Patienten 36 ± 15 Jahre, 10% > 60 Jahre) an das National Heart, Lung, and Blood Institute in Bethesda (NIH-Register) gemeldet wurden. Die Patienten hatten sich aus 32 Zentren in den USA rekrutiert. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 1,7:1 (in der schwarzen Population 4,3:1) und die mittlere Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose 2 Jahre. Frauen waren häufiger in der WHO-FC (Funktionelle Klasse) III/IV als Männer. Der Anteil der Patienten mit HPAH innerhalb der IPAH/ HPAH-Patientengruppe betrug 6,4 % (Rich et al. 1987).

- **REVEAL-Register**

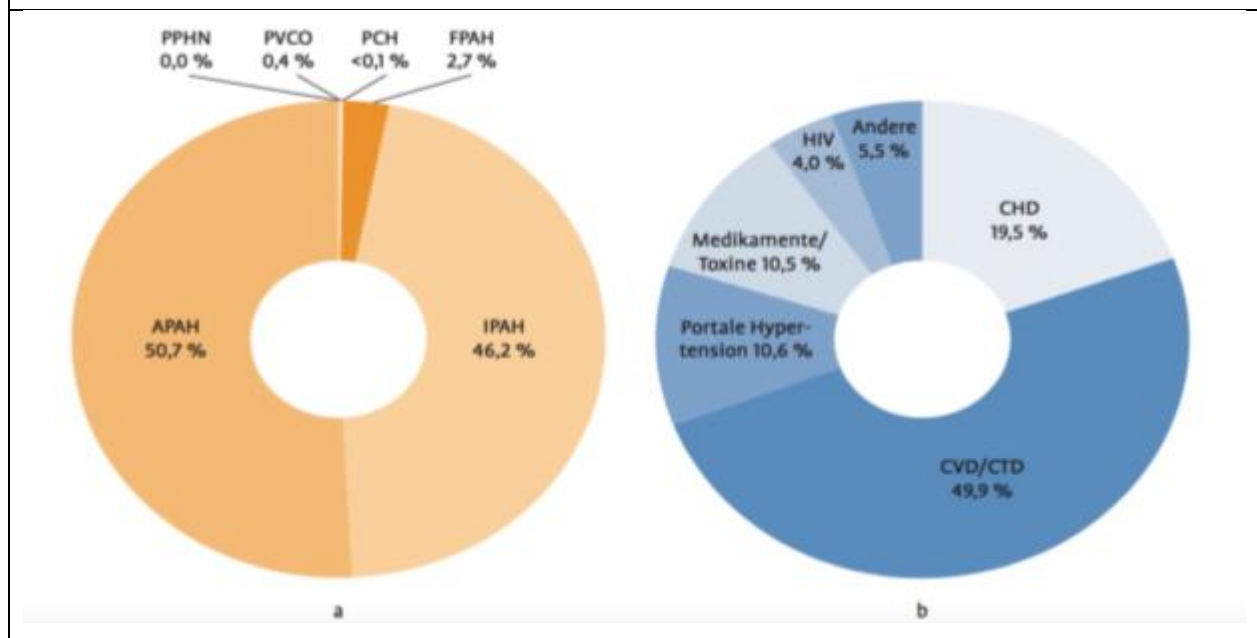
In das REVEAL-Register wurden – von 3/2006 bis 9/2007 – 2525 Patienten mit PAH im Alter > 18 Jahren eingeschlossen (PAPm > 25 mmHg in Ruhe oder 30mmHg unter Belastung, PAWP oder linksventrikulärer enddiastolischer Druck [LVED] < 18mmHg, pulmonaler Gefäßwiderstand [PVR,

Pulmonary Vascular Resistance] $> 240 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ in Ruhe). Die mittlere Zeitspanne zwischen dem Beginn der Symptome und der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung betrug 2,8 Jahre. Häodynamisch waren die IPAH-Patienten ($n = 1166$) gegenüber den Patienten mit assoziierter PAH (APAH) signifikant stärker kompromittiert. Die häufigsten Begleiterkrankungen bei den Patienten mit IPAH waren arterielle Hypertonie, Adipositas, Depression, Lungenerkrankung (ohne kausalen Bezug zu PAH), Schlafapnoe und Diabetes mellitus.

Gegenüber PAH-Patienten mit traditioneller häodynamischer Definition der PAH ($\text{PAPm} \geq 25 \text{ mmHg}$, $\text{PAWP} < 15 \text{ mmHg}$) waren Patienten mit einem PAWP von 16 – 18 mmHg älter, übergewichtiger und hatten häufiger eine arterielle Hypertonie, Schlafapnoe, Niereninsuffizienz und/ oder Diabetes. Bezüglich der PAH-Therapie und der WHO-FC bestanden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die PAH-Patienten wurden in 67,6% der Fälle von Pneumologen und in 32,1% von Kardiologen behandelt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 53 ± 14 Jahren; 79,5% waren Frauen. Die WHO-FC waren wie folgt verteilt: WHO-FC I 7,6 %, WHO-FC II 36,7 %, WHO-FC III 50 %, WHO-FC IV 5,6 %. Die Patienten des REVEAL-Registers hatten folgende PAH-Formen: IPAH 46,2 %, HPAH 2,7 %, PVOD 0,4 %, PCH $< 0,1$ %, APAH 50,7 % (CHD [angeborener Herzerkrankung, Congenital Heart Disease]) 19,5 %, CTD [Kollagenose, Bindegewebserkrankung, Connective Tissue Disease] 49,9 %, PoPH [Porto- pulmonale Hypertonie] 10,6 %, Medikamenten- induzierte PH 10,5 %, HIV 4 %; Abb. 4). Die mittlere 6-MWD betrug bei Registereinschluss $366 \pm 126 \text{ m}$, wobei die mittlere Gehstrecke der Patienten mit Kollagenose- oder Vaskulitis-APAH mit $322 \pm 120 \text{ m}$ deutlich geringer war. Die mittleren 6-MWD korrelierten gut mit der WHO-FC I – IV ($475,5 \pm 9,3 \text{ m}$, $419,2 \pm 3,7 \text{ m}$, $323,1 \pm 3,8 \text{ m}$, $214,1 \pm 13,7 \text{ m}$), während die Häodynamik in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung (RHK-US) keine Korrelation zur 6-MWD zeigte. Patienten mit angeborener Herzerkrankung (CHD) hatten zwar höhere pulmonalarterielle Mitteldrucke, aber auch einen höheren Herzindex (CI, Cardiac Index) und eine höhere Belastbarkeit als Patienten mit Kollagenose-APAH.

Abbildung 4: Patienten mit Pulmonaler Arterieller Hypertonie (PAH) im REVEAL-Register: a) Subgruppen und ihr Anteil bei der Aufnahme in das Register, b) Subgruppen der PAH-Formen mit assoziierter Erkrankung (APAH) und ihr Anteil. CHD = kongenitale Herzerkrankung, CVD/CTD = Vaskulitis/Bindegewebserkrankung, FPAH = Familiäre PAH, IPAH = Idiopathische PAH, PCH = Pulmonale kapilläre Hämangiomatose, PPHN = Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, PVOD = Pulmonale venookklusive Erkrankung (nach Badesch et al. 2010).



Auffällig häufig fand sich als Komorbidität eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung. Satoh et al. (2010) fanden bei 44 % der Kinder und Adoleszenten < 20 Jahren mit IPAH eine Autoimmuntyreoiditis als möglichen Grund einer Verschlechterung der rechtsventrikulären (RV) Funktion. Die allgemeine Prävalenz einer Hyperthyreose bei japanischen Kindern wird auf höchstens 0,5 % geschätzt. Eine Assoziation von IPAH und Schilddrüsenerkrankung wurde auch sonst mehrfach beschrieben (Badesch et al. 1993, Yanai-Landau et al. 1995, Curnock et al. 1999, Arroliga et al. 2000, Ferris et al. 2001, Kashyap und Kashyap 2001, Chu et al. 2002, Marvisi et al. 2002, Wawrzynska et al. 2004, Li et al. 2007, Castillo Palma et al. 2009).

In das REVEAL-Register wurden insgesamt 200 Kinder (Alter < 18 Jahren) im mittleren Alter von 8 Jahren (67 % weiblich) eingeschlossen. Sie wurden durch einen Kardiologen betreut. Zum Zeitpunkt des Registereinschlusses waren 21 % in der WHO-FC I, 52 % in der WHO-FC II, 24 % in der WHO-FC III und 3 % in der WHO-FC IV. Die mittlere 6-MWD bei Einschluss betrug 429 ± 134 m. Kinder mit PAH waren im Vergleich mit Erwachsenen häufiger männlich, hatten eine größere 6-MWD, eine geringere WHO-FC, einen höheren CI und seltener Komorbiditäten (Badesch et al. 2010).

Bezüglich des mittleren Körpergewichtes bzw. Body-Mass-Indexes (BMI) wurde kein Unterschied zwischen PAH-Patienten und der Normalbevölkerung gefunden, dies in Übereinstimmung mit der PH-Datenbank der Mayo-Klinik, die ebenfalls keine Korrelation zwischen BMI und PH fand (Williams et al. 2010). Allerdings zeigte die Subgruppenanalyse, dass Patienten mit IPAH und Medikamenten-APAH im Vergleich zur Allgemeinpopulation häufiger übergewichtig sind, während Patienten mit angeborener Herzerkrankung (CHD-APAH) und Kollagenose-APAH eher untergewichtig sind. Die Gründe für diese Unterschiede sind unklar und möglicherweise durch Komorbiditäten (obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) bedingt (Burger et al. 2011).

Benza et al. (2010) erarbeiteten anhand von 2 717 Patienten des REVEAL-Registers Prognoseparameter der PAH: Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten Patienten mit portaler Hypertonie (Hazard Ratio [HR] 3,6), familiärer Vorgeschichte einer PAH (HR 2,2), Männer > 60 Jahren (HR 2,2), WHO-FC IV (HR 3,1) und einem PVR > 32 WU (Wood Units) (HR 4,1). Weitere Variablen mit erhöhtem Mortalitätsrisiko waren: Kollagenose-APAH, Niereninsuffizienz, WHO-FC III, systolischer Ruheblutdruck < 110 mmHg, Ruhepuls > 92/min, 6-MWD < 165 m, BNP-Spiegel (Brain Natriuretic Peptide) > 180 pg/ml, Perikarderguss, DLCO (Diffusing Capacity of the Lung for carbon monoxide = Diffusionskapazität) ≤ 32 % Soll und mittlerer RAP (Right Atrial Pressure = rechtsatrialer Druck) > 20 mmHg innerhalb eines Jahres nach Registereinschluss. Vier Variablen waren mit einem erhöhten 1-Jahres-Überleben verknüpft: WHO-FC I, 6-MWD ≥ 440 m,

BNP <50pg/ml, NT-proBNP (N-terminales proBNP) < 300 pg/ml und DLCO > 80 % Soll (Benza et al. 2010). Vergleichbare Daten finden sich auch in der Metaanalyse von Swiston et al. (2010). Brown et al. (2011) fanden anhand der REVEAL- Registerdaten, dass bei 21,1 % der Patienten Symptome schon mehr als 2 Jahre vor der PAH-Diagnose aufgetreten waren. Eine verzögerte Diagnose zeigten vor allem jüngere Patienten < 36 Jahren (Odds Ratio [OR] 3,1), Patienten mit vorbestehender obstruktiver Atemwegserkrankung (OR 1,9), mit Schlafapnoe (OR 1,7), mit einer 6-MWD < 250 m (OR 1,9), einem RAP > 10 mmHg (OR 1,8) und einem pulmonal-vaskulären Widerstand > 10 WU (OR 1,3). Geschlecht, Rasse oder geografische Region waren nicht mit einer PAH-Diagnoseverzögerung assoziiert (Brown et al. 2011). Vergleicht man die REVEAL-Patienten mit denen des NIH-Registers, so sind die REVEAL-Patienten älter ($44,9 \pm 0,6$ Jahre vs. $36,4 \pm 1,1$ Jahre) und häufiger Frauen ($78,7 \pm 1,2\%$ vs. $63,1 \pm 3,5\%$). Im Vergleich zu den Patienten des Französischen Registers sind Alter und Schweregrad bei der Diagnosestellung ähnlich, allerdings sind die REVEAL-Patienten häufiger weiblich ($79,8 \pm 0,8\%$ vs. $65,3 \pm 1,8\%$) und übergewichtiger (BMI ≥ 30 kg/m² in $32,5 \pm 1,0\%$ vs. $14,8 \pm 1,4\%$). Dagegen haben die französischen Patienten häufiger eine HIV-APAH (6,2 % vs. 2,3 %). Die weibliche Prädominanz in REVEAL ist ähnlich wie in anderen US-Registern. Die Verteilung der Funktionellen Klassen war in allen Registerstudien ähnlich (72 – 80 % WHO-FC III/IV) (Frost et al. 2011).

Benza et al. (2012) beschrieben in einer Analyse der Überlebensdaten von 2 635 Patienten des REVEAL-Registers (3/2006 – 12/2009 aus 55 US-Zentren) ein 1-, 3-, 5- und 7-Jahres-Überleben vom Zeitpunkt der diagnostischen RHK-US an von 85%, 68%, 57% und 49%. Bei IPAH/ HPAH betrug das Überleben $91 \pm 2\%$, $74 \pm 2\%$, $65 \pm 3\%$ und $59 \pm 3\%$ verglichen mit einem geschätzten Überleben von 68 %, 47 %, 36 % und 32 % entsprechend der NIH-Gleichung (Benza et al. 2012).

Barst et al. (2013) zeigten, dass das 3-Jahres-Überleben der Patienten stark von der Verbesserung der WHO-FC abhängt. In der Gruppe der 172 IPAH/FPAH-Patienten war das 3-Jahres-Überleben bei Verbesserung der WHO- FC höher ($88 \pm 3\%$; n = 128) als bei unveränderter

WHO-FC ($72 \pm 3\%$; $n = 330$) oder verschlechterter WHO-FC ($27 \pm 8\%$; $n = 38$). Ein ähnlicher Trend ließ sich auch bei der CHD- und der Kollagenose-PAH nachweisen (Barst et al. 2013).

Tabelle 8: Untersuchungen zur Prävalenz bzw. Inzidenz der PAH

Literatur (Studie, Register)	Form der PAH	Prävalenz (/1 Mill. Einwohner) Inzidenz (/1 Mill. Einwohner/Jahr)	Bemerkungen
Abenhaim et al. 1996	IPAH	Inzidenz 7	Beilien
Galiè et al. 1998	IPAH	Inzidenz 2	
Humbert et al. 2006 (Französisches Register)	PAH IPAH	Inzidenz 1,4	Israel 1988-1997
Fischler et al. 2008 (Schweizer Register)	PAH IPAH	Prävalenz 15 Prävalenz 9	Schweiz
Badesch et al. 2010	PAH	Inzidenz 10-15	USA
Subias et al. 2010 (Spanisches Register)	PAH IPAH	Prävalenz 15-26 Prävalenz 5,6-9	Spanien
Escribano-Subias et al. 2012 (Spanisches Register)	PAH	Prävalenz 16 Inzidenz 3,7	Spanien
Kirson et al. 2011 (Krankenversicherte in den USA 1999 – 2007)	PAH	Prävalenz 109 Prävalenz 451	Privatversicherte <65 Jahren (USA) Gesetzlich versicherte ≥ 65 Jahren (USA)
Hurdman et al. 2012 (ASPIRE-Register)	PAH IPAH	Inzidenz 6,1 Inzidenz 2,1	Großbritannien

Ling et al. 2012	PAH	Prävalenz 6,6 Inzidenz 1,1	Großbritannien, Irland
Jansa et al. 2014 (Tschechisches Register)	PAH	Inzidenz 10,6 Prävalenz 22,4	Tschechische Republik
Appelbaum et al. 2001 (israelisches Register)	IPAH		Israel 1988-1997
Peacock et al. 2007 (Schottisches Register)	PAH IPAH PAH	Prävalenz 52 Inzidenz 7,1 Inzidenz 3,3 Prävalenz 26 Inzidenz 7,6	

- **Geschlechterverhältnis und Geschlechtsunterschiede**

Eine Metaanalyse von zehn randomisierten kontrollierten Studien (Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Epoprostenol, Beraprost und Treprostinil) mit insgesamt 1 635 Patienten im mittleren Alter von $46,5 \pm 4,9$ Jahren ergab, dass 77,6% der Patienten weiblich waren. 55,5 % der Patienten hatten eine IPAH, 23,9% eine CTD-APAH und 18,2% eine CHD-APAH (Steele et al. 2010).

Das REVEAL-Register zeigte eine Frauen /Männer-Ratio von 4,1:1 bei Patienten mit IPAH und von 3,8:1 bei Patienten mit APAH. Eine Ratio von 5,4:1 in der schwarzen Patientenpopulation (12 %) bestätigte die höhere Prädominanz von Frauen. Besonders offensichtlich ist die Dominanz der Frauen bei Kollagenose-APAH (90,1 %) und die Häufigkeit der Männer bei PoPH (50 %) (Badesch et al. 2010).

Shapiro et al. (2012) dokumentierten anhand der REVEAL-Registerdaten (2318 Frauen und 651 Männer), daß mehr Frauen an einer CTD- APAH, CHD-APAH, Schilddrüsenerkrankung und Depression und mehr Männer an einer PoPH und HIV-APAH erkrankt waren. Männer hatten häufiger eine schlafbezogene Atemstörung, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz und Kardiomyopathie. Bei Diagnosestellung waren der PAPm und der RAP bei Männern höher als bei Frauen: PAPm 53 ± 14 mmHg vs. $51 \pm 14,3$ mmHg, RAP 10 ± 6 mmHg vs. 9 ± 6 mmHg. Im Alter > 60 Jahren hatten Frauen ein besseres 2-Jahres-Überleben ab Registereinschluss als Männer (Männer $64 \pm 4\%$, Frauen $78 \pm 2\%$). Im Alter < 60 Jahren waren die Überlebenschancen für beide Geschlechter gleich (Shapiro et al. 2012; Abb. 5). Die Gründe für die Prädominanz der Frauen mit PAH und die Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern sind letztlich unklar.

Abbildung 5: Überleben von Frauen und Männern mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) in verschiedenen Altersbereichen (nach Shapiro et al.2012)

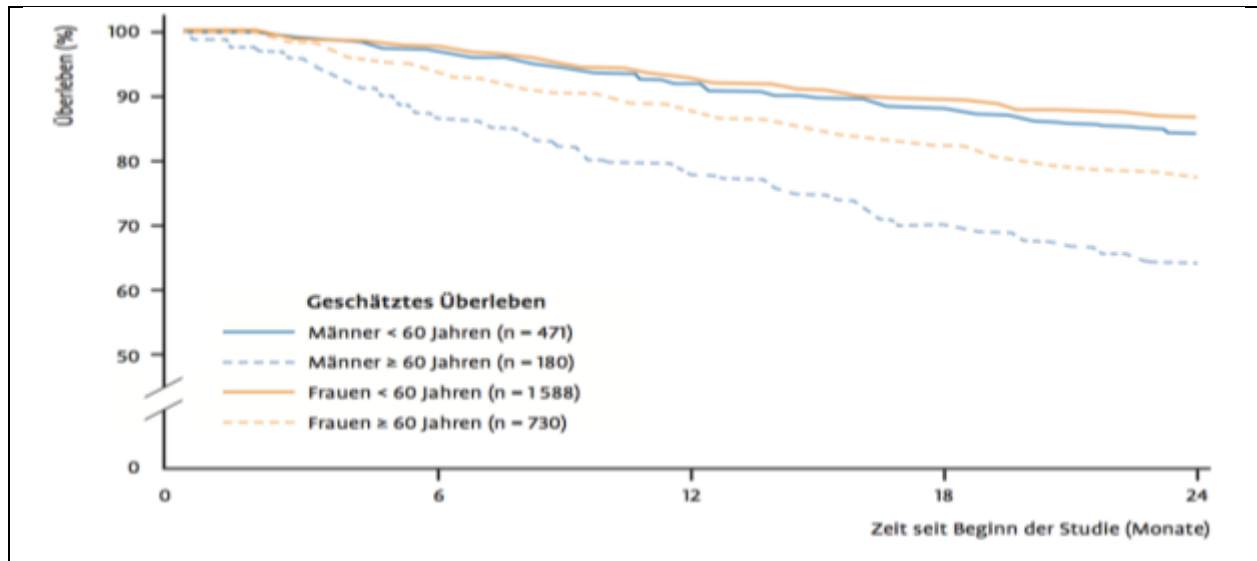


Tabelle 9: Geschlechterverhältnis in verschiedenen Registern

Literatur (Register)	Form der PAH	Frauen/Männer-Ratio
Rich et al. 1987 (NIH-Register, 1980er Jahre)	IPAH	1,7:1 (Gesamtkohorte) 4,3:1 (Afroamerikaner)
Humbert et al. 2006 (Französisches Register, 1982 – 2006)	PAH	1,9:1
Walker et al. 2006 (Surveillance of Pulmonary Hypertension in America, 1998 – 2001)	PAH	4,3:1
Jing et al. 2007 (Chinesisches Register, 1994 – 2004)	IPAH, HPAH	2,4:1
Peacock et al. 2007 (Schottisches Register, 1986 – 2001)	PAH	2,3:1
Thenappan et al. 2007 (Pulmonary Hypertension Connection, 1982 – 2006)	PAH	3,3:1
Jiménez et al. 2009 (Registro Español Hipertensión Pulmonar [REHAP]*, 7/2007 – 6/2008)	PAH	2:1
Badesch et al. 2010 (REVEAL-Register, 3/2007 – 9/2007)	IPAH APAH PAH	4,1:1 3,8:1 5,4:1 (Afroamerikaner)
Steele et al. 2010 (Metaanalyse)	PAH	2,4:1
Hecker 2013 (Gießener Register 1991 – 1/2010)	PH PAH	1,3:1 1,8:1
Hoeper et al. 2013 (CompERA-XL, 6/2007 – 11/2011)	IPAH	2,3:1 (18 – 65 Jahre) 1,2:1 > 65 Jahren

* zehn randomisierte kontrollierte Studien mit Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Epoprostenol, Beraprost und Treprostinil

An IPAH und HPAH erkranken mehr Frauen als Männer. Dies gilt auch für die APAH, hier spielen aber auch die epidemiologischen Verhältnisse der Grunderkrankungen eine Rolle. Im Alter ab 60 Jahren haben Frauen eine bessere Prognose als Männer.

- **Französisches Register**

Das Französische Register wurde von 17 Universitätskliniken mit mindestens fünf neu diagnostizierten PAH-Patienten pro Jahr initiiert. Das nationale Referenzzentrum (Hôpital Antoine- Béclère, Clamart) brachte 64 % aller Patienten in das Register ein. Alle konsekutiven Patienten > 18 Jahren (PAPm > 25mmHg und PAWP < 15 mmHg) von 10/2002 bis 10/2003 wurden eingeschlossen: insgesamt 674 Patienten mit einem mittleren Alter von 50 ± 15 Jahren (Bereich 18 – 85 Jahre), wobei 9,1 % > 70 Jahre alt waren. Die Patienten verteilten sich wie folgt

auf die PAH-Formen: IPAH 39,2 %, HPAH 3,9 %, Anorektika-induzierte PAH 9,5 %, CTD-APAH 15,3 %, CHD-APAH 11,3%, PoPH 10,4% und HIV-APAH 6,2%. 75% der Kollagenose-APAH waren durch Sklerodermie, 15 % durch einen Lupus erythematodes bedingt. Bei Diagnosestellung befanden sich 1 % der Patienten in der WHO-FC I, 24 % in der WHO-FC II, 63 % in der WHO-FC III und 12 % in der WHO-FC IV; die mittlere 6-MWD betrug 329 ± 109 m. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 1,9:1. Die Altersverteilung im Französischen Register war bei beiden Geschlechtern annähernd gleich. Nach den Registerdaten wurden eine Prävalenz der PAH in Frankreich von 15/1 Mill. Erwachsene sowie eine Prävalenz der IPAH von 5,9/1 Mill. mit regionalen Unterschieden von 5 – 25/1 Mill. und eine Inzidenz von 2,4 /1 Mill. E/a geschätzt (Humbert et al. 2006).

In einer prospektiven Analyse wurde der Einfluss moderner Therapien auf das Überleben der Patienten mit PAH untersucht. 354 konsekutive Patienten mit IPAH (n = 264), HPAH (n = 26) oder Anorektika-induzierte PAH (n = 64) wurden eingeschlossen. 56 Patienten waren inzidente (61 % Frauen), 298 prävalente Patienten (63 % Frauen). Von den inzidenten PAH-Patienten überlebten nach 1, 2 und 3 Jahren 85,7%, 69,6 % und 54,9 %. In einer kombinierten Analyse (inzidente Patienten und prävalente Patienten mit Diagnose innerhalb von 3 Jahren vor dem Registereinschluss) betragen das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben 82,9%, 67,1% und 58,2%.

Signifikant positiv mit dem Überleben assoziiert waren: WHO-FC I/II, weibliches Geschlecht, höherer 6-MWD (> 250 m), niedriger RAP und höheres Herzzeitvolumen (HZV). Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe zeigte sich das Überleben verbessert (Humbert et al. 2010a).

In einer Analyse der kompletten Population des Französischen Registers (n = 674) zeigten Humbert et al. (2010b) ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben nach Registereinschluss von 87 %, 76 % und 67%. Ein besseres Überleben hatten Frauen, jüngere Patienten ≤ 51 Jahren sowie Patienten in den WHO-FC I/II. Das Überleben der prävalenten Gruppe war besser als das der inzidenten Gruppe: 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten 88%, 79% und 71% gegenüber 88%, 65% und 51 %.

Patienten mit CHD-APAH hatten ein besseres 3-Jahres-Überleben, während Patienten mit CTD-APAH die schlechteste Prognose aufwiesen (Humbert et al. 2010b).

Lador et al. (2011) analysierten die französischen Registerdaten im Hinblick auf das Alter der neu diagnostizierten PAH-Patienten von 11/2006 – 11/2009 und fanden, dass 100 von 350 (28,5 %) Patienten über 70 Jahre alt waren. Das Überleben dieser Subgruppe nach 1, 2 und 3 Jahren betrug 79%, 60% und 47% vs. 92%, 84 % und 76 % in der Altersgruppe von 18 – 70 Jahren. Die einzelnen Formen der PAH verhielten sich nicht relevant unterschiedlich bei über und unter 70-Jährigen. Die Verteilung von Männern und Frauen bei den über 70-Jährigen war ausgeglichen, in der jüngeren Gruppe überwogen die Frauen (1,29:1). Die Verteilung der WHO-FC war vergleichbar: WHO-FC I-II 16 % vs. 24 %, WHO- FC III 63% vs. 62%, WHO-FC IV 21% vs. 14%. Die 6-MWD der PAH-Patienten über 70 Jahren war deutlich kürzer als bei den 18 – 70-Jährigen (242 ± 108 m vs. 349 ± 119 m). Außer der PVR unterschied sich die Hämodynamik inklusive PAWP nicht (Lador et al. 2011).

- **Metaanalyse zu prognostischen Faktoren**

Eine Metaanalyse von Swiston et al. (2010) erarbeitete zehn relevante prognostische Faktoren bei IPAH: WHO-FC (14 Studien), Herzfrequenz (10 Studien), 6-MWD (8 Studien), Perikarderguss (5 Studien), PAPm (10 Studien), RAPm (17 Studien), CI (13 Studien), Schlagvolumenindex (4 Studien), PVR (10 Studien) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (4 Studien). Weitere Angaben zu Prognosefaktoren finden sich in Tabelle 10.

In Tabelle 10 und 11 werden die Prognosefaktoren danach unterschieden, ob sie bei der Diagnose oder im Therapieverlauf eine Aussage zur Prognose von Patienten mit PAH ermöglichen.

Tabelle 10: Prognosefaktoren bei PAH und IPAH

Literatur (Register oder Studie)	Form der PAH	Prognosefaktoren	Bemerkungen
Humbert et al. 2010a (Französisches Register)	PAH	WHO-FC I/II, weibliches Geschlecht, höhere 6-MWD (> 250 m), niedriger RAP, höheres HZV	Überleben
Swiston et al. 2010 (Metaanalyse)	IPAH	WHO-FC, Herzfrequenz, 6-MWD, Perikarderguss, PAPm, RAPm, Herzindex, Schlagvolumenindex, PVR, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung	prognostische Faktoren
Thenappan et al. 2010 (PHC-Register)	PAH	höheres Lebensalter, höhere WHO-FC, höherer RAP, Kollagenose	Mortalität
Kane et al. 2011 (Mayo Clinic Rochester)	PAH	höheres Lebensalter, höhere WHO-FC, CTD-APAH, Serumkreatinin > 1,5 mg/dl, RA und RV Vergrößerung, schwergradige Trikuspidalklappen-Insuffizienz, Tel-index RV, Perikarderguss, niedriger Herzindex, höherer RAP	Mortalität
Zhang et al. 2011 (chinesische retrospektive Studie)	PAH	WHO-FC III/IV, CTD-APAH, DLCO-SB < 80 % Soll, Perikarderguss	Mortalität
Escribano-Subias et al. 2012	PAH	männliches Geschlecht, hoher RAP, niedriger Herzindex	prognostisch ungünstige Faktoren
Batal et al. 2012, McCrory et al. 2013	PAH	höherer BNP-Spiegel (HR 2,4), Perikarderguss (HR 2,4), größere Herzvorhofgröße, höherer Harnsäure-Spiegel, geringere 6-MWD, höheres Lebensalter, Sauerstoffbedarf beim 6-MWD, höhere WHO-FC	Mortalität
Hecker 2013 (Gießener PH-Register)	PAH	höher: Harnsäure, Harnstoff, Funktionsklasse, Leukozytenzahl, Herzfrequenz niedriger: Distanz und Sättigung im 6-MWD, HZV, RRsys, Serumnatrium	Mortalität (multivariate Analyse)
Poms et al. 2013 (REVEAL-Register)	PAH	Diabetes (HR 1,73), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (HR 1,59)	Mortalität
Jansa et al. 2014 (Tschechisches Register)	PAH	höheres Lebensalter (HR 6,6), niedrigere Kreatinin-Clearance (HR 3,3)	Mortalität
Benson et al. 2014	PAH	Diabetes mellitus	Mortalität
Richter et al. 2014	PAH	geringere inspiratorische Kapazität in Ruhe	Mortalität

6-MWD = 6-Minuten-Gehstrecke, BNP = Brain Natriuretic Peptide, CTD = Bindegeweberkrankung, DLCO-SB = Diffusionskapazität für CO (Single Breath), γ -GT = γ -Glutamyltransferase, HR = Hazard Ratio, HZV = Herzzeitvolumen, PAPm = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, RA = rechtsatrial, (m)RAP = (mittlerer) rechtsatrialer Druck, RRsys = systolischer Blutdruck, RV = rechtsventrikulär, WHO-FC = WHO-Funktionsklasse

Tabelle 11: Prognosefaktoren bei der Diagnose (bzw. bei Baseline) sowie im Therapieverlauf (bzw. zur Beurteilung der Wirksamkeit) bei Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (nach McLaughlin et al. 2013)

Prognosefaktoren bei Baseline	Prognosefaktoren im Therapieverlauf
Belastungsfähigkeit	
NYHA FC 6-MWD VO ₂ max	NYHA FC
Hämodynamik	
RAP PAPm* PVR CO/CI SvO ₂	RAP PVR CO/CI SvO ₂
Echokardiografie	
TAPSE RV Strain RV Fläche Perikarderguss	
Blomarker	
BNP/NT-proBNP Troponin Harnsäure CRP PaCO ₂	BNP/NT-proBNP PaCO ₂
MRT-Parameter	
SV-Index RVEDVI LVEDV RVEF	RVEF RVAC

* in einigen Studien höherer mPAP mit besserem Überleben assoziiert
 6-MWD = 6-Minuten-Gehstrecke, BNP = Brain Natriuretic Peptide, CI = Herzindex, CO = Herz auswurf (Herzminutenvolumen), CRP = C-reaktives Protein, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, MRT = Magnet-Resonanz-Tomografie, NT-proBNP = N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide, NYHA FC = New York Heart Association Funktionsklasse, PaCO₂ = Partial CO₂-druck, PAPm = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, RAP = rechter Vorhofdruck, RVEDVI = rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, RVFAC = rechtsventrikuläre fraktionelle Flächenänderung, SV = Schlagvolumen, SvO₂ = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, TAPSE = Tricuspid Annular Plain Systolic Excursion, VO₂ = Sauerstoffverbrauch

- **CompERA-XL-Register**

CompERA-XL ist ein multizentrisches europäisches PH-Register. Aktuell sind mehr als 2750 Patienten aus 33 Zentren eingeschlossen und 120000 Follow-up-Visiten registriert. Die PH-Gruppen verteilen sich derzeit wie folgt: Gruppe 1 PAH 66%, Gruppe 1' PVOD/PCH 3%, Gruppe 2 PH bei Linksherzerkrankung 14%, Gruppe 3 PH bei Lungenerkrankung/Hypoxämie 12 %, Gruppe 4 CTEPH 5%, Gruppe 5 1%. Die Subgruppen innerhalb der PAH-Patienten verteilen sich wie folgt: IPAH 60,1%, CTD-APAH 18,3%, CHD-APAH 11,6 %, PoPH 3,8 %, HPAH 2 %, HIV- APAH 1,9%, Medikamente-APAH 1,2%, PVOD 0,8%, chronisch hämolytische Anämie 0,2%. In der Non-PAH-PH-Gruppe haben 41% eine CTEPH, 36% eine PH bei Lungenerkrankung, 15,4 % eine PH bei Linksherzerkrankung und 8 % eine multifaktorielle oder ätiologisch ungeklärte PH. 59,1 % der Patienten sind Frauen (REVEAL- Register 78 %, Französisches Register 65 %, Schottisches Register 56%, NIH-Register 64%). Der Frauenanteil ist in der PAH-Gruppe (63,8 %) höher als in der Non-PAH-PH-Gruppe (49,5%). Das mittlere Alter aller Patienten beträgt 64,3 Jahre, in der PAH-Gruppe 62 Jahre und in der Non-PAH-PH-Gruppe 68,8 Jahre. Die WHO-FC verteilen sich wie folgt: WHO-FC I 0,9%, WHO- FC II 12%, WHO-FC III 72,4% und WHO-FC IV 13,4% – ohne relevante Unterschiede zwischen PAH- und Non-PAH-PH-Gruppe. Die mittlere 6-MWD ist in der PAH-Gruppe ($323,6 \pm 134$ m) länger als in der Non-PAH-PH-Gruppe ($286,2 \pm 126,8$ m) (Hoepfer et al. 2011).

In einer Analyse von 587 Patienten mit neu diagnostizierter IPAH fand sich ein mittleres Alter bei Diagnosestellung von 71 Jahren. Jüngere Patienten (n = 209, mittleres Alter 54 Jahre) wiesen eine Frauen-/Männer-Ratio von 2,3:1 auf, während das Geschlechterverhältnis bei älteren Patienten (n = 378, mittleres Alter 75 Jahre) mit 1,2:1 annähernd ausgeglichen war. Das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben der Gesamtgruppe mit neu diagnostizierter IPAH betrug 92,0 %, 83,1 % und 73,6%. Bei jüngeren Patienten (18–65 Jahre) ergab sich ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 96,0 %, 90,9 % und 83,3 %, bei älteren Patienten (> 65 Jahren) von 89,8 %, 78,6 % und 68 % (Hoepfer et al. 2013).

- **Schottisches Register**

Peacock et al. (2007) untersuchten die Inzidenz und Prävalenz der PAH in Schottland aus zwei Perspektiven: Entlassungsdiagnosen von 1986 – 2001 (Scottish Morbidity Report, SMR) und Daten eines spezialisierten tertiären PAH- Zentrums (The Scottish Pulmonary Vascular Unit, SPVU) von 1997 – 2006. Im genannten Zeitraum wurden 4794 Patienten mit der Diagnose PAH oder IPAH entlassen, wobei 374 die aktuellen Diagnosekriterien der PAH erfüllen. Die jährliche Inzidenz der PAH wurde anhand des SMR Ende 2002 auf 7,1/1 Mill. E/a (IPAH 3,3; CTD-APAH 2,1; CHD-APAH 1,7/1 Mill. E/a) und die Prävalenz auf 52/1 Mill. E (IPAH 25; CTD- APAH 15; CHD- APAH 12/1 Mill E) geschätzt. Für das komplette Jahr 2005 wurde die Inzidenz der PAH anhand der SPVU-Daten auf 7,6/1 Mill. E/a (IPAH 2,6; CTD-APAH 2,8; CHD-APAH 2,2/1 Mill. E/a) und die Prävalenz auf 26/1 Mill. E geschätzt (IPAH 9; CTD-APAH 10; CHD-APAH 7/1 Mill. E), was hinsichtlich der Prävalenz mit den Ergebnissen des Französischen Registers vergleichbar ist. Die Inzidenz schätzten Peacock et al. höher als im Französischen Register (2,5/1 Mill. E/a für Männer und 4/1 Mill. E/a für Frauen). Im Studienzeitraum stieg die Inzidenz der PAH bei Frauen, während sie bei Männern unverändert blieb (Peacock et al. 2007).

- **Pulmonary Hypertension Surveillance**

Hyduk et al. (2005) zeigten anhand öffentlicher Gesundheitsdaten (Krankenkassen- und Mortalitätsdaten) aus den USA eine Zunahme der jährlichen Todesfälle durch PH in den USA zwischen 1980 und 2002 von 10 922 auf 15 668 (5,2/100 000 E/a), wobei der Anstieg vorwiegend zulasten der Frauen ging. Zwischen 1980 und 1991 waren die Todesfälle bei Frauen geringer als bei Männern. 30,6% der Patienten, die zwischen 2000 und 2002 verstarben, waren 75 – 84 Jahre und 18,1 % > 85 Jahre alt, verglichen mit 23,7 % und 6,5 % in der Zeit von 1980 – 1984. Die Altersverteilung der Geschlechter war ähnlich, wobei Todesfälle im Alter < 45 Jahren bei Frauen etwas häufiger waren (11,1 % vs. 9,6%). Weiße waren älter als Schwarze mit PH. Die

Hospitalisationen wegen PH verdreifachten sich von 1980 bis 2002 auf 260 000/Jahr (ca. 90/100 000 E/a), wobei der Anstieg bei den über 85-Jährigen besonders eindrucksvoll war (von 147 auf 880/100 000 E/a) (Hyduk et al. 2005).

Kirson et al. (2011) untersuchten in Datenbanken die privat und gesetzlich versicherten Patienten in den USA in den Jahren 1999 – 2007 anhand der ICD-Codes. Sie fanden eine Prävalenz der PAH von 109/1 Mill. E bei Privatversicherten < 65 Jahren und von 451/1 Mill. E bei gesetzlich Versicherten ≥ 65 Jahren. Diese Prävalenzen sind deutlich höher als die bisher bekannten (Kirson et al. 2011).

- **Multizentrisches Europäisches Register**

Im Multizentrischen Europäischen Register der International Primary Pulmonary Hypertension Study untersuchten 220 Zentren in Großbritannien, Frankreich, Belgien und den Niederlanden ab 1996 die Rolle der Anorektika und anderer Risikofaktoren der PAH. In Belgien wurde dabei eine Inzidenz der IPAH von 7/1 Mill. E/a geschätzt (Abenhaim et al. 1996).

- **Pulmonary Hypertension Connection Register**

Beim Pulmonary Hypertension Connection (PHC) Register handelt es sich um ein Zentrumsregister in Chicago mit 578 PAH-Patienten aus dem Zeitraum von 1982 – 2006. Das mittlere Alter der Patienten betrug 48 ± 14 Jahre, 8,5 % waren älter als 70 Jahre. 77 % der PAH-Patienten waren weiblich, wobei die Frauen/Männer-Ratio altersabhängig variierte und am höchsten in der 4. Lebensdekade und am niedrigsten in der 5. Lebensdekade war. In allen Subgruppen außer der HIV-APAH lag die Frauen/Männer-Ratio > 2 und somit höher als in früheren Studien. Auch waren die Patienten älter als in früheren epidemiologischen Studien. Die Gruppen innerhalb der PAH verteilten sich wie folgt: 44 % IPAH, 4 % HPAH, 30 % CTD-APAH, 11 % CHD-APAH, 7 % PoPH, 3 % Anorektika-induzierte PAH und 1 % HIV-APAH. Das mittlere Überleben betrug 3,6 Jahre, das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben 84%, 67 % und 58 %. Das 1-Jahres-Überleben der Inzidenten

Kohorte war mit 85 % besser als im NIH- Register der 1980er Jahre, aber ähnlich wie im Französischen Register (Thenappan et al. 2007). Die Patienten mit Diagnosestellung einer IPAH, HPAH und Anorektika-induzierten PAH nach 2002 zeigten ein besseres Überleben als die vor 2002 diagnostizierten. Das Überleben der Patienten mit CTD-APAH, CHD-APAH, HIV-APAH und PoPH war schlechter als das der Patienten mit IPAH, HPAH und Anorektika-APAH. Alter, WHO-FC, RAP und eine Kollagenose waren relevante Mortalitätsprädiktoren (Thenappan et al. 2010).

- **University of Connecticut's Pulmonary Vascular Disease Program Database**

Foley et al. (2011) untersuchten anhand ihrer lokalen Datenbank 20 Patienten mit einem mittleren Alter von $77 \pm 6,6$ Jahren, die 9,4% der gesamten Patientengruppe mit PAH entsprachen. 70 % dieser geriatrischen PAH-Patienten waren weiblich, 95% Kaukasier. Die Hämodynamik war wie folgt: RAP 10 ± 4 mmHg, PAPm 45 ± 9 mmHg, PAWP 11 ± 3 mmHg, HZV $4,1 \pm 1,2$ l/min, CI $2,3 \pm 0,5$ l/min/m², PVR 712 ± 319 dyn · sec · cm⁻⁵. 60% hatten eine WHO-FC III, 15 % eine WHO-FC IV. Alle waren Nonresponder auf NO-Inhalation. 14 Patienten erhielten eine Monotherapie, sechs eine Kombinationstherapie mit pulmonal-vasoaktiven Medikamenten. Unter Benutzung der NIH-Überlebensformel betrug die Mortalität bei einer mittleren Beobachtungszeit von $2,9 \pm 1,9$ Jahren nur 31,9 % der erwarteten Mortalität (Foley et al. 2011).

Die Beurteilung geriatrischer Patienten mit PAH bzw. PH wird in der zunehmend älteren Bevölkerung (in den USA 2050 ca. 93 Millionen alte Einwohner) immer wichtiger. Im NIH-Register waren 9 % der Patienten > 60 Jahre alt (Rich et al. 1987). Ein kleines israelisches Register schloss 9% Patienten > 60 Jahren ein (Appelbaum et al. 2001). Im Französischen Register waren 9,1 % der erwachsenen Patienten älter als 70 Jahre (Humbert et al. 2006). Shapiro et al. (2007) hatten im REVEAL-Register unter den IPAH-Patienten 24 % im Alter > 60 Jahren.

- **Datenbank der Mayo Clinic Rochester**

Kane et al. (2011) fanden bei 484 konsekutiven Patienten mit PAH ein 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 81,1 %, 61,1 % und 47,9 %. 56 % der Patienten hatten eine IPAH, HPAH oder Anorektika-induzierte PAH, 24 % eine CTD-APAH, 9,3 % eine CHD-APAH, 10,5 % eine PoPH und 0,4 % eine HIV-APAH. 75 % waren Frauen, das mittlere Alter betrug für beide Geschlechter 52 ± 15 Jahre. 23% der Patienten waren > 65 Jahre alt. Vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung vergingen durchschnittlich 1,8 Jahre. 55% der Patienten befanden sich in der WHO-FC III und 16% in der WHO-FC IV. Patienten mit CTD-PAH waren älter, häufiger Frauen, hatten höhere WHO-FC und BNP-Spiegel, niedrigere 6-MWD, niedrigere Hämoglobin-Spiegel, eine schlechtere Hämodynamik und ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko wie IPAH-Patienten. Insgesamt hatten Frauen ein niedrigeres Mortalitätsrisiko als Männer. Mortalitätsprädiktoren waren Alter (27% Anstieg pro Dekade), CTD-APAH, WHO-FC (69 % Anstieg pro Klasse), Serumkreatinin > 1,5 mg/dl, RA und RV Vergrößerung, schwergradige Trikuspidalklappen-Insuffizienz, Tei-Index RV, Perikarderguss, CI und RAP (Kane et al. 2011).

- **Chinesisches Register und weitere chinesische Auswertungen**

Jing et al. (Chinesische Registerdaten) berichteten 2007 über 72 Patienten mit einer IPAH oder HPAH aus dem Zeitraum von 1999–2004. Die Frauen/Männer-Ratio betrug 2,4:1, das mittlere Alter $35,9 \pm 12,2$ Jahre. Zwischen Symptombeginn und Diagnose vergingen durchschnittlich $26,4 \pm 27,6$ Monate. Die Überlebensraten nach 1, 2, 3 und 5 Jahren betrugen 68,0 %, 56,9 %, 38,9 % und 20,8 % (ohne pulmonal-vasoaktive Medikation) und ähneln den von D'Alonzo et al. 1991 publizierten (77 %, 52 %, 41 %, und 27 %) (D'Alonzo et al. 1991, Jing et al. 2007).

Cheng et al. publizierten 2007 die Ergebnisse einer 10-Jahres-Beobachtungsstudie zu Patienten des Fuwai Cardiovascular Hospital aus dem Zeitraum von 1996 – 2005: 6,6 % der hospitalisierten Patienten hatten eine PH und 3,8% eine IPAH. 65,9 % der PH-Patienten litten an einem angeborenen Herzfehler, 22,6% an einer Linksherzerkrankung, 5,7 % an einer CTEPH, 0,9 % an einer Lungenerkrankung, 0,6 % an einer Kollagenose, 0,5 % an einer pulmonalen Vaskulitis und 0,03 % an einer PoPH (Cheng et al. 2007).

Zhang et al. (2011) berichteten zunächst rückblickend aus der Zeit vor 2006 ohne verfügbare pulmonal-vasoaktive Medikation ein Überleben chinesischer IPAH-Patienten nach 1 und 3 Jahren von 68% und 39%. In einer retrospektiven Studie mit 276 neu diagnostizierten chinesischen Patienten von 2007 – 2009 mit verfügbarer PAH- Therapie zeigten sie dann Überlebensraten für IPAH-Patienten nach 1 und 3 Jahren von 92,1 % und 75,1 % sowie für CTD-APAH-Patienten von 85,4 % und 53,6 %. Unabhängige Mortalitätsprädiktoren waren die Diagnose einer CTD-APAH, eine WHO-FC III/IV, eine DLCO-SB (SB, Single Breath) < 80 % Soll und das Vorliegen eines Perikardergusses. Die 1- und 3-Jahres-Überlebens- raten für Männer betragen mit IPAH 93,5 % und 77,5 % sowie mit CTD-APAH 71,1 % und 47,4 % und waren damit bei CTD-APAH schlechter als für Frauen. Von den 276 Patienten hatten 173 eine IPAH und 103 eine CTD-APAH, wobei sich Letztere wie folgt verteilte: systemischer Lupus erythematodes 38 %, systemische Sklerose/Sklerodermie (SSc) 22 %, Sjögren-Syndrom 11 %, MCTD (Mixed Connective Tissue Disease bzw. Mischkollagenose) 10 % und rheumatoide Arthritis 4 %. 69,9 % der Patienten mit IPAH und 85,4 % mit CTD-APAH waren Frauen. 52 % der IPAH- und 56,3 % der CTD-APAH-Patienten waren in den WHO-FC III/IV. Das mittlere Alter der Patienten betrug 36 Jahre, ähnlich wie im NIH- Register von 1980 (Zhang et al. 2011).

Bei 150 durch Rechtsherzkatheter diagnostizierten Patienten mit IPAH im Durchschnittsalter von 36 Jahren aus 31 chinesischen Zentren betrug das Frauen/Männer-Verhältnis 2:1 (Dong et al. 2012). Ähnlich verhielt es sich auch mit 161 IPAH-Patienten im mittleren Alter von 33 Jahren

des Shanghai Pulmonary Hospital aus dem Zeitraum von 6/2008 bis 6/2010, die zu 70,2 % weiblich waren (Jia et al. 2012).

- **Brasilianische Studie**

Lopes et al. (2010) berichteten über Patienten aus zehn brasilianischen Zentren, die zu 22,9 %, 60,7 % und 16,4 % eine IPAH, CHD-APAH sowie eine PH aus anderen Ursachen aufwiesen. In den vier größten Zentren mit 568 PH-Patienten betrug die Häufigkeiten von IPAH und CHD- APAH 31,4 % und 53,1 %.

- **Schweizer PH-Register**

Von 1999 – 2004 wurden im Schweizer PH-Register 250 erwachsene Patienten aufgenommen. Dies entspricht einer geschätzten Prävalenz der PH für das Jahr 2004 von 25/1 Mill. erwachsene Einwohner. Für die PAH liegt die entsprechende Zahl bei 15/1 Mill. E, für die IPAH bei knapp 9/1 Mill. E. Es wurden mehr Patientinnen als Patienten erfasst (59 % vs. 41 %). Das mediane Alter lag bei 59 Jahren, ein Drittel der Patienten war jünger als 50 Jahre. 61 % hatten eine PAH, 29 % eine CTEPH und 7% eine PH bei chronischer Lungenerkrankung. Bei den Patienten mit PAH war die idiopathische Form am häufigsten, gefolgt von der Sklerodermie-assoziierten Form. Die Patienten wurden spät diagnostiziert: Der PAPm bei Diagnosestellung betrug 47 mmHg, der mediane PVR 780 dyn · sec · cm⁻⁵ und 87 % der Patienten waren in der WHO-FC III/IV. 26% der Patienten verstarben zwischen 1999 und 2004 und 66 % überlebten ohne Transplantation oder pulmonale Thrombendarteriektomie. Überlebende hatten eine größere 6-MWD (400 vs. 273m), niedrigere WHO-FC (III/IV 86 % vs. 98 %), höhere zentralvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) (63 % vs. 56 %) und einen geringeren RAP (7 vs. 11mmHg). Die mediane Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod betrug 24 Monate. Die Daten von 222 Patienten aus neun Spitälern

von 1999–2004 zeigten ein 1-, 2-, 3- und 5-Jahres- Überleben von 85%, 74%, 71% und 53%. Dabei fand sich kein Überlebensunterschied zwischen Patienten mit PAH, CTEPH oder einer PH wegen Lungenerkrankungen/Hypoxämie. Deutlich schlechter war die Prognose bei Kollagenose- und HIV-APAH. Gegenüber den nach der NIH- Formel berechneten erwarteten Überlebensraten war das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben der Patienten mit IPAH deutlich höher: 89 % vs. 67 % (NIH-Formel), 78 % vs. 55 % und 73 % vs. 46 % (Fischler et al. 2008, Tueller et al. 2008).

In der neuesten Auswertung von Mueller-Mottet et al. (2014) geht es um 996 Patienten (darunter 36 Kinder) mit PH im mittleren Alter von $58,4 \pm 17,8$ Jahren, 54 % Frauen. Im letzten Untersuchungszeitraum 2009 – 2012 stieg das mittlere Alter der Registerpatienten auf $62,5 \pm 15,0$ Jahre mit einem Frauenanteil von noch 51%. In der Gesamtgruppe hatten 55,1% der Patienten eine PAH, 25 % eine CTEPH und 12,5 % eine PH bei chronischer Lungenerkrankung. Von den 517 erwachsenen Patienten mit PAH wiesen 60 % eine IPAH, 18 % eine Kollagenose-APAH, 8 % eine CHD-APAH, 7 % eine HIV-APAH und 5 % eine PoPH auf. 72% der erwachsenen PAH-Patienten erhielten eine spezifische PAH-Therapie innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnose, 7 % Kalziumantagonisten. Insgesamt bekamen 89 % der PAH-Patienten eine spezifische Therapie, 14 % als Kombinationstherapie. 2 % der Patienten mit CTEPH wurden mit einer pulmonalen Thrombendarteriektomie behandelt. Das Überleben der Patienten mit PAH nach 1, 2, 3 und 4 Jahren betrug 87 %, 77 %, 69 % und 64 %. Das 4-Jahres-Überleben war zwischen 2000–2004 und 2009–2012 von 54 % auf 73 % signifikant angestiegen. Das 1-4-Jahres-Überleben nicht operierter Patienten mit CTEPH betrug 91%, 84%, 77% und 73% und war ebenfalls mit der Zeit angestiegen. Die im letzten Zeitabschnitt (2009 – 2012) registrierten PH-Patienten waren älter, hatten einen höheren BMI und bessere hämodynamische Werte, die PAH-Patienten wurden häufiger mit einer spezifischen Therapie behandelt und das langfristige Überleben der Patienten mit PAH oder CTEPH war besser als früher (Mueller-Mottet et al. 2014).

- **Spanisches PH-Register**

Aus spanischen Registerdaten wird über eine Prävalenz der PAH von 15 – 26/1 Mill. E und der IPAH von 5,6 – 9/1 Mill. E berichtet. Das Männer/Frauen-Verhältnis betrug 2:1, das mittlere Alter 50 Jahre, während die Zahl der Patienten > 70 Jahre im Untersuchungszeitraum zunahm (10 – 17 %). 34 % der Patienten hatten eine IPAH, 3 % eine HPAH. Die PAH-Subgruppen verteilten sich wie folgt: CTD-APAH 16% (vor allem SSc- APAH), CHD-APAH 17,5%, PoPH 6,4%, HIV- APAH 5,9 %. Gruppe 2 und 3 umfassten 80 – 85 % aller PH-Patienten (Jiménez et al. 2009, Subias et al. 2010).

Eine weitere Analyse der spanischen Registerdaten betraf 866 Patienten mit PAH. Die geschätzte Prävalenz der PAH betrug 16/1 Mill. erwachsene Einwohner, die Inzidenz 3,7/1 Mill. erwachsene E/a. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag bei 87 %, 75 % und 65 %. Prognostisch ungünstige Faktoren waren männliches Geschlecht, hoher RAP und niedriger CI (Escribano-Subias et al. 2012).

- **Japanische Untersuchungen**

Japanische Untersuchungen von Harasawa et al. (1979) sowie Kanemoto (1987) zeigten, dass 53 % der PH-Patienten an Rechtsherzversagen und 37 % an plötzlichem Herztod verstarben. Das mittlere Überleben nach ersten Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz betrug 18 Monate (Harasawa et al. 1979, Kanemoto 1987).

In einer Gruppe japanischer Patienten mit PAH, zu deren Therapie Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-I) verfügbar waren, wurde ein signifikant höheres Überleben als in einer früheren Patientengruppe ohne diese Therapieoption beobachtet: Das 5- und 8-Jahres-Überleben der mit ERA und/oder PDE5-I behandelten Patienten war mit 77,8 % und 66,7 % signifikant höher als ohne diese Therapie mit 39 % und 37 %. Der Unterschied war bei IPAH und HPAH besonders deutlich (Sakao et al. 2012).

- **ASPIRE-Register**

Im ASPIRE-Register des britischen Referenzzentrums für Pulmonale Hypertonie (Sheffield Pulmonary Vascular Disease Unit, Royal Hallamshire Hospital) wurden zwischen 2001 und 2010 alle therapienaiven Patienten mit einer PH (n = 1 344) eingeschlossen und durchschnittlich 2,9 Jahre lang nachbeobachtet. Das Zentrum ist für etwa 15 Millionen Einwohner zuständig. Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnose betrug 59 ± 17 Jahre, 44% der Patienten waren > 65 Jahre alt. 62 % der Patienten waren Frauen, 92 % Kaukasier. Während des Follow-up verstarben 512 Patienten (39 %) und 8 Patienten (0,6 %) wurden lungentransplantiert. Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die PH-Gruppen: Gruppe 1 (PAH) 55 %, Gruppe 2 (Linksherzerkrankungen) 12 %, Gruppe 3 (Lungenerkrankung/Hypoxie) 13 %, Gruppe 4 (CTEPH) 18 % und Gruppe 5 (unklare, multifaktorielle Mechanismen) 2 %. Das 1- und 3-Jahres-Überleben bei Patienten mit PAH betrug 88 % bzw. 68 %, in Gruppe 2 90% bzw. 73%, in Gruppe 3 65% bzw. 44%, in Gruppe 4 bei CTEPH 89% bzw. 71% und in Gruppe 5 84% bzw. 59%. Innerhalb der Gruppe 1 hatten Patienten mit Eisenmenger-Syndrom ein besseres 3-Jahres-Überleben (85 %) als IPAH-Patienten (63 %) und Patienten mit Sklerodermie- APAH ein noch schlechteres Überleben (52 %). Innerhalb der Gruppe 3 war das 3-Jahres-Überleben bei Patienten mit SBAS/Hypoventilation-assoziiertes (SBAS, schlafbezogene Atemstörung) PH (90 %) besser als bei Patienten mit COPD-PH (41 %) und ILF-PH (ILF, idiopathische Lungenfibrose) (16 %). Patienten mit CTEPH lebten nach pulmonaler Thrombendarteriektomie länger als nicht operable Patienten (Hurdman et al. 2012).

Die Zahl der inzidenten Fälle stieg von 25 im Jahr 2001 auf 271 im Jahr 2009. Bei stabiler Referenzpopulation von 15 Millionen Einwohnern stieg somit die Inzidenz der PAH von 0,9 auf 6,1/1 Mill. E/a, der IPAH von 0,3 auf 2,1/1 Mill. E/a, der CTD-PAH von 0,3 auf 2,4/1 Mill. E/a und der CTEPH von 0,3 auf 3,7/1 Mill. E/a (Hurdman et al. 2012).

- **Israelisches Register**

Die Inzidenz der IPAH in Israel zwischen 1988 und 1997 wurde mit 1,4/1 Millionen E/a geschätzt. In diesem Zeitraum wurden 44 Patienten mit IPAH in einem mittleren Alter von 43 ± 13 Jahren diagnostiziert. Im Durchschnitt vergingen vom Symptom zur Diagnose 3 Jahre. Das mittlere Überleben betrug 4 Jahre, das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben 82 %, 57 % und 43 % (Appelbaum et al. 2001).

- **TRAX-Register**

Das TRAX-Register ist eine Postmarketing-Beobachtungsstudie. Innerhalb von 30 Monaten nach der Zulassung von Bosentan wurden von 5/2002 bis 11/2004 insgesamt 4 994 Patienten in 18 europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, England, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Spanien, Zypern) eingeschlossen, wobei ca. 79 % aller Patienten unter Bosentan-Therapie standen. 4 623 Patienten waren zuvor therapienaiv. Das mittlere Alter betrug $52 \pm 18,8$ Jahre, 67,1 % der Patienten waren weiblich. Die Patienten verteilten sich bei Einschluss in das Register wie folgt auf die funktionellen Klassen: 2 % WHO-FC I, 12 % WHO-FC II, 68% WHO-FC III, 14% WHO-FC IV, 4% ohne Angaben. Die einzelnen PH-Formen waren folgendermaßen vertreten: IPAH 34 % (weiblich 63,3 %), Sklerodermie-APAH 22 % (weiblich 84 %), Mischkollagenose-APAH 2,6 % (weiblich 83 %), Lupus erythematodes-APAH 2,2 % (weiblich 90 %), CHD-APAH 12,5 % (weiblich 65 %), HIV-APAH 2,2 % (weiblich 39,2 %), CTEPH 10,2 % (weiblich 60,9 %), Lungenfibrose-assoziierte PH 1,8 % (weiblich 47,1 %), PoPH 1,8 % (weiblich 51,2 %) und andere PH-Gruppen 10 % (weiblich 55,5 %) (Humbert et al. 2007).

- **Portugiesisches Register**

Von 79 Patienten aus fünf portugiesischen PH- Zentren hatten 46 eine PAH und 33 eine CTEPH. Bei den PAH-Patienten im Durchschnittsalter von 43,6 Jahren war die IPAH mit 37 % die häufigste Form. Bei der Diagnose hatten die PAH-Patienten einen RAPm von $7,7 \pm 5,9$ mmHg,

einen PVR von $11,4 \pm 6,5$ WU und einen mittleren CI von $2,7 \pm 1,1$ l/min/m². In der Folge erhielten 87 % eine spezifische PAH-Therapie, 50 % als Mono- und 37 % als Kombinationstherapie. Das 1-Jahres-Überleben der PAH-Patienten betrug 93,5 %, der CTEPH-Patienten 93,9 %. Die CTEPH-Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 60 Jahren und einen RAPm von $11,0 \pm 5,2$ mmHg (Baptista et al. 2013).

- **Tschechisches Register**

Das Register startete Anfang 2007. Die von 2000 bis Ende 2007 eingeschlossenen 100 Patienten mit PAH wurden als prävalente Patienten, die 91 von 2008 bis Ende 2010 aufgenommenen PAH-Patienten als inzidente Patienten ausgewertet. Die Gesamtkohorte von 191 Patienten hatte ein Durchschnittsalter von $51,9 \pm 16,9$ Jahren; die inzidente Kohorte war signifikant älter als die prävalente. 60,7% der Patienten hatten eine IPAH, 20,4 % eine CHD-APAH und 11,4 % eine Kollagenose-APAH. Die Inzidenz wurde auf 10,7/1 Millionen E/a, die Prävalenz auf 22,4/1 Mill. E geschätzt. Das Überleben nach 1, 2 und 3 Jahren in der inzidenten Kohorte betrug 89 %, 78 % und 74%. Mit der Mortalität signifikant assoziiert waren ein höheres Lebensalter (HR 6,6) und eine niedrigere Kreatinin-Clearance (HR 3,3) (Jansa et al. 2014).

- **VOLT-Register**

Das VOLT-Register (VOLibris Tracking), eine von der EMEA geforderte Postmarketing-Studie, war eine offene, prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, um die Sicherheit von Ambrisentan im Praxisalltag zu überprüfen. Zwischen 6/2008 und 5/2011 wurden 1003 Patienten in das VOLT-Programm eingeschlossen und 970 Patienten analysiert (Ambrisentan 5 mg erhielten 84%, 10 mg 15%). Am Stichtag erhielten 74% Ambrisentan, 15 % hatten die Therapie abgebrochen, 9,6 % waren verstorben und 2 % hatten die Therapie ohne Grund beendet. Die kumulative Exposition mit Ambrisentan betrug 848,5 Patientenjahre. Zu Beginn der Beobachtungsstudie waren 56 % der Patienten jünger als 65 Jahre (mittleres Alter $59,6 \pm$

15,3 Jahre, 67 % Frauen) und befanden sich zu 65 % in der WHO-FC III und zu 26% in der WHO-FC II. Die Ätiologie der PAH war wie folgt verteilt: IPAH 46 % und APAH 41 %, darunter CTD-APAH 24 %. Bei 51 % der Patienten war Ambrisentan die First-line-Therapie, bei 23 % additive Therapie und bei 15 % Ersatzmedikation für eine andere PAH-Substanz. Durch Ambrisentan bedingte Nebenwirkungen traten bei 22 % der Patienten auf, einschließlich Ödeme (10%), erhöhte Transaminasen (3%) und Dyspnoe (3%). Die Inzidenz erhöhter Transaminasen > 3 ULN (upper limit of normal; dreifach höher als der obere Normalwert) betrug lediglich 0,02 pro Patientenjahr (Vachiery et al. 2013).

- **PH-Register des Zentrums für Pulmonale Hypertonie an der Justus-Liebig-Universität Gießen (Hecker 2013)**

Im Gießener PH-Register wurden zwischen 1991 und Ende Januar 2010 insgesamt 2008 Patienten erfasst und 1725 Patienten mit PH retro- und prospektiv bezüglich des Überlebens analysiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 58,6 Jahre, das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 1,3:1. Die Verteilung auf die fünf PH- Gruppen war wie folgt: 615 Patienten (35,7%) in Gruppe 1 (PAH), 439 (25,4%) in Gruppe 2 (Linksherzerkrankungen), 419 (24,3 %) in Gruppe 3 (Lungenerkrankungen/Hypoxie), 224 (13%) in Gruppe 4 (CTEPH) und 28 (1,6 %) in Gruppe 5 (verschiedene). Von den CTEPH-Patienten erhielten 23 % eine pulmonale Thrombendarteriektomie. Im Zeitraum von 1991 – 2010 verstarben 551 Patienten (31,9 %). 38 Patienten wurden als »lost to follow up« klassifiziert.

Die Überlebensrate der Studienpopulation im Beobachtungszeitraum betrug 68,1 %, die mittlere Überlebenszeit vom ersten Patientenbesuch an 129 Monate. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag bei 89,9 %, 76,1 % und 65,8 %. Das mittlere Überleben für PAH-Patienten lag bei 108 Monaten und für CTEPH-Patienten bei 129 Monaten. Die Mortalität der Männer mit PH (mittleres Überleben 85 Monate) war höher als die der Frauen mit PH (mittleres Überleben 145

Monate). Der Zeitpunkt der Diagnose und das Datum der Behandlungsaufnahme hatten keinen Einfluss auf die Prognose.

Das 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überleben für PAH- Patienten lag bei 89,8 %, 78,1 %, 67,2 % und 53,1 %, das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben für Patienten mit IPAH bei 91,1 %, 84,1 % und 75,5 %, für Patienten mit Kollagenose-APAH bei 85,7 %, 68,6 % und 52 % und für Patienten mit CHD-APAH bei 94,9%, 88,3% und 80,1%. Von 340 Patienten mit nachweisbarer Todesursache verstarben 29,4 % an Rechtsherzdekompensation, 18,8 % an respiratorischer Insuffizienz, 10,6 % an globalem Herzversagen, 8,5 % an Malignomen und 5 % an einer Infektion.

In der multivariaten Analyse korrelierten (unabhängig von Alter, Geschlecht und PVR) erhöhte Werte von Harnsäure, Harnstoff, Funktionsklasse, Leukozytenzahl und Herzfrequenz sowie geringe Werte für Serumnatrium, Distanz und Sättigung im 6-MWD, Herzzeitvolumen und systolischen Blutdruck mit erhöhter Mortalität. Es zeigte sich dabei auch, dass verschiedene Parameter eine unterschiedliche prognostische Aussagekraft je nach PH-Gruppe besitzen, so z. B. die erhöhte Herzfrequenz nur in der Gruppe 1 und die WHO-FC nicht in Gruppe 3.

Insgesamt wird die PAH-Prävalenz aktuell auf 15 – 50/1 Mill. E geschätzt. In bestimmten Gruppen ist das PAH-Risiko erhöht. So haben Kinder mit angeborenen Herzfehlern ein Risiko von 4–15% für eine CHD-PAH, Patienten mit systemischer Sklerose bzw. Sklerodermie von 8 – 10 % für eine Sklerodermie-APAH, Patienten mit portaler Hypertension von 0,5 – 10 % für eine PoPH, Patienten mit HIV-Infektion von 0,5% für eine HIV-APAH und Patienten mit Sichelzellanämie von 2 % für eine Sichelzellanämie-assoziierte PH (Lau et al. 2011).

Tabelle 12: Überlebensraten bei Patienten mit PAH bzw. IPAH (und HPAH)

Literatur (Register oder Studie)	Form der PAH	Jahre	Überlebensraten	Bemerkungen
D'Alonzo et al. 1991 (NIH-Register)	PAH	1, 2, 3, 5	77 %, 52 %, 41 %, 27 %	
Appelbaum et al. 2001 (Israelisches Register)	IPAH	1, 2, 3	82 %, 57 %, 43 %	
Sitbon et al. 2002	PAH	1, 2, 5	85 %, 70 %, 55 %	mit l.v. Epoprostenol
Jing et al. 2007 (Chinesisches Register)	PAH	1, 2, 3, 5	68,0 %, 56,9 %, 38,9 %, 20,8 %	ohne pulmonal-vasoaktive Medikation
Fischler et al. 2008 (Schweizer PH-Register)	PAH	1, 2, 3, 5	85 %, 74 %, 71 %, 53 %	Patienten von 1999 – 2004
Humbert et al. 2010a (Französisches Register)	PAH – IPAH, HPAH u. Anorektika-PAH	1, 2, 3 1, 2, 3	85,7 %, 69,6 %, 54,9 % 82,9 %, 67,1 %, 58,2 %	inzidente Patienten inzidente und prävalente Patienten
Humbert et al. 2010b (Französisches Register)	PAH	1, 2, 3	87 %, 76 %, 67 % 88 %, 79 %, 71 % 88 %, 65 %, 51 %	alle Patienten prävalente Patienten inzidente Patienten
Thenappan et al. 2010 (PHC Register)	PAH	1, 3, 5	84 %, 67 %, 58 %	USA, Chicago
Kane et al. 2011 (Mayo Clinic Rochester)	PAH	1, 3, 5	81,1 %, 61,1 %, 47,9 %	USA

Lador et al. 2011 (Französisches Register)	PAH	1, 2, 3	79 %, 60 %, 47 % 92 %, 84 %, 76 %	Patienten > 70 Jahre Patienten 18 – 70 J.
Zhang et al. 2011 (chinesische Patienten 2007 – 2009)	IPAH	1, 3	92,1 %, 75,1 % 93,5 %, 77,5 %	alle Männer
Benza et al. 2012 (REVEAL-Register)	PAH IPAH/HPAH	1, 3, 5, 7 1, 3, 5, 7	85 %, 68 %, 57 %, 49 % 91 %, 74 %, 65 %, 59 %	USA
Escribano-Subias et al. 2012 (Spanisches Register)	PAH	1, 3, 5	87 %, 75 %, 65 %	
Hurdman et al. 2012 (ASPIRE-Register, Großbritannien)	PAH IPAH	1, 3 3	88 %, 68 % 63 %	Großbritannien
Sakao et al. 2012 (japanische Patienten)	PAH	5, 8 5, 8	39 %, 37 % 77,8 %, 66,7 %	ohne ERA u. PDES-I mit ERA u. PDES-I
Shimony et al. 2012	PAH	1, 3, 5 1, 3, 5	76,4 %, 50,5 %, 37,6 % 92,2 %, 74,2 %, 64 %	ältere Patienten jüngere Patienten
Baptista et al. 2013 (Portugiesisches Register)	PAH	1	93,5 %	alle
Hecker 2013 (Gießener PH-Register)	PH PAH IPAH	1, 3, 5 1, 3, 5, 10 1, 2, 3, 5	89,9 %, 76,1 %, 65,8 % 89,8 %, 78,1 %, 67,2 %, 53,1 % 91 %, 87 %, 84 %, 76 %	alle Altersgruppen
Hoeper et al. 2013 (CompERA-Register)	IPAH	1, 2, 3 1, 2, 3	92,0 %, 83,1 %, 73,6 % 96,0 %, 90,9 %, 81,3 % 89,8 %, 78,6 %, 68 %	alle jüngere Patienten (18 – 65 Jahre) ältere Patienten (> 65 Jahre)
Jansa et al. 2014 (Tschechisches Register)	PAH	1, 2, 3	89 %, 78 %, 74 %	inzidente Patienten
Mueller-Mottet et al. 2014 (Schweizer Register)	PAH	1, 2, 3, 4	87 %, 77 %, 69 %, 64 %	alle

ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDES-I = Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

5. Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich des Krankengutes mit IPAH im PH-Zentrum der Klinik Löwensteinin zu den beschriebenen internationalen Registern.

5.1. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Datenauswertung der Patienten mit IPAH, die von Juni 2002 bis Mai 2014 an der Klinik Löwenstein vorgestellt, diagnostiziert und behandelt wurden, im Vergleich zu den beschriebenen internationalen Registern.

Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen des diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf PH im Rahmen einer ambulanten Vorstellung bzw. während des stationären Aufenthalts der Patienten, die wegen einer unklaren Dyspnoe und mit dem hochgradigen Verdacht auf eine PH überwiesen/eingewiesen wurden.

Es wurden alleinig Patienten eingeschlossen, deren mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung erhobene hämodynamische Parameter sowie weitere Untersuchungsbefunde die Kriterien der IPAH erfüllten. Es wurden lediglich die Ergebnisse der Erstuntersuchungen berücksichtigt. Verlaufskontrollen bei bestätigter IPAH wurden nicht ausgewertet.

5.1.1. Dokumentation und Auswertung

Sämtliche Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen wurden in das Standard-Software-Programm „Excel“ übernommen. Für die statistischen Analysen wurde das Programm SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA und R (free shareware, www.r-project.org) genutzt.

Zur Beschreibung der Patienten wurden Verfahren der deskriptiven Statistik angewandt. Stetige Daten werden als Mittelwert mit der dazugehörigen Standardabweichung angegeben. Nominaldaten werden in absoluten Häufigkeiten und den dazugehörigen Prozentwerten angegeben.

Anschließend wurden Überlebenskurven erstellt und in einem weiteren Schritt uni- und multivariat die Faktoren im Hinblick auf deren Einfluss auf die Sterblichkeit untersucht.

Es folgt eine Beschreibung der angewendeten Statistischen Methoden:

- **Deskriptive Analyse:**

Unter deskriptiver Statistik werden statistische Methoden zur Beschreibung und Auswertung von Daten zusammengefasst. Dies kann in Form von Graphiken und Tabellen geschehen, durch die Errechnung von einfachen Parametern wie dem Mittelwert sowie durch die Berechnung komplexerer Parameter wie der Streuung, der Standardabweichung oder des Korrelationskoeffizienten. Das entscheidende Charakteristikum der deskriptiven Statistik ist es, dass ausschließlich Aussagen zum Datensatz selbst gemacht werden. Deskriptive statistische Parameter beschreiben nur, was auf die Teilnehmer einer Beobachtung selbst zutrifft. Sollen aus

den Daten Schlussfolgerungen für eine Grundgesamtheit getroffen werden, kommen Verfahren der induktiven Statistik zum Einsatz.

- **Univariate und multivariate Datenanalyse:**

Die einfachste statistische Operation ist das Zählen. Es wird gezählt, wie oft Merkmale in einer Verteilung vorkommen. Das statistische Analyseverfahren dabei ist die Häufigkeitsanalyse. Mit ihr wird überprüft, wie oft einzelne Werte eines Merkmales in einer Verteilung vorkommen.

Dabei differenziert man in absolute und relative Häufigkeiten:

- Absolute Häufigkeit: Anzahl des Auftretens von Werten
- Relative Häufigkeit: Prozentanteil des Auftretens von einzelnen Werten in Bezug auf die Zahl der analysierten Fälle

Die multivariate Statistik befasst sich mit Fragestellungen, in denen mehrere Variable gemeinsam und gleichbedeutend betrachtet werden sollen. In dieser Arbeit wurden auf der Basis der Überlebenskurve die Einflussfaktoren auf das Überleben untersucht.

- **ROC**

Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (kurz oft ROC-Kurve) bzw.

Grenzwertoptimierungskurve ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien. Die ROC-Kurve stellt visuell die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate für verschiedene Parameterwerte dar. Sie ist eine Anwendung der Signalentdeckungstheorie.

Die ROC-Kurve kann eingesetzt werden, um den bestmöglichen Wert eines Parameters zu finden, beispielsweise bei einem dichotomen (semi-)quantitativen Merkmal oder Zwei-Klassen-Klassifizierungsproblem.

Berechnung der ROC-Kurve:

Für ausgewählte Parameter (in dieser Arbeit z. B. für 6-MWD, PAPm, TAPSE, LVEDD, LVESD, RV%, RA-Fläche) ermittelt man die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen in Form von Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Falsch-Positiv-Rate. In einem Diagramm trägt man Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) als Ordinate und Falsch-Positiv-Rate als Abszisse ein. Der Parameterwert selbst taucht dabei nicht auf, kann aber als Beschriftung der Punkte verwendet werden. Es resultiert typischerweise eine gekrümmte, aufsteigende Kurve.

Eine errechnete Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) >75% wurde hierbei als klinisch relevant gewertet. Zudem konnten optimale Cut-Off Werte mit bestem Verhältnis aus Sensitivität und Spezifität für den jeweiligen Parameter ermittelt werden.

Interpretation der ROC-Kurve:

Eine ROC-Kurve nahe der Diagonalen deutet auf einen Zufallsprozess hin: Werte nahe der Diagonalen bedeuten eine gleiche Trefferquote und Falschpositivquote, was der zu erwartenden Trefferhäufigkeit eines Zufallsprozesses entspricht. Die ideale ROC-Kurve steigt zunächst senkrecht an (die Trefferquote liegt nahe bei 100 %, während die Fehlerquote anfangs noch nahe bei 0 % bleibt), erst danach steigt die Falsch-Positiv-Rate an. Eine ROC-Kurve, die deutlich unterhalb der Diagonalen bleibt, deutet darauf hin, dass die Werte falsch interpretiert wurden.

- **Die Analyse von Überlebenszeiten**

Überlebenskurven und die zugrundeliegenden Berechnungen dienen der Darstellung und dem Vergleich von Überlebenswahrscheinlichkeiten verschiedener Patientengruppen.

5.2. Ergebnisse:

Patientenkollektiv:

Das im Rahmen der retrospektiven Analyse erfasste Patientenkollektiv bestand aus 148 IPAH-Patienten, davon 82 weibliche (55,4%) und 66 männliche (44,6%) Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 73 Jahren. Insgesamt waren 4,73% der Patienten (n = 7) jünger als 50 Jahre, wohingegen 95,27% der Patienten (n = 141) über 50 Jahre alt waren.

Zwischen Symptombeginn (Dyspnoe) und Diagnose vergingen durchschnittlich 6,2 Monate. 74% der Patienten befanden sich in der WHO-FC III und rund 26% in der WHO-FC IV (Tabelle 13).

Die häufigsten Begleiterkrankungen bei den Patienten mit IPAH waren arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Lungenerkrankung (ohne kausalen Bezug zu PAH), Diabetes mellitus, KHK und Niereninsuffizienz (Tab. 14).

Bei der Erstvorstellung sind bei 17 der 148 (11,5%) Patienten bereits Synkopen aufgetreten. Es wurden therapienaive Patienten eingeschlossen. Davon wurden 47 Patienten (31,7%) bereits mit oralen Antikoagulantien und 35 Patienten (23,6%) mit einer Sauerstofflangzeittherapie (davon 2 (1,4%) mit NIV) wegen Komorbiditäten behandelt. Neben der Basismedikation erhielten 33(22,3%) Patienten Prostanoid, davon 31 inhalativ, 2 subcutan. 119 (80%) Patienten bekamen Endothelin-Rezeptorantagonisten, z.B. Bosentan, Sitaxentan oder Ambrisentan und 124(83,8%) Patienten Phosphodiesterasehemmer in Form von Sildenafil oder Tadalafil. 101(68%) Patienten erhielten eine Kombinationstherapie. Von diesen wurden 69 (68%) mit ERA und PDE5-Inhibitoren behandelt, 28 (28%) mit Prostanoid/ERA/PDE-5-Hemmer, 2 (2%) Patienten mit Prostanoid und PDE-5-Hemmer und 2 (2%) Patienten mit Prostanoid und ERA. Bei 1 IPAH-Patientin konnte eine Transplantation durchgeführt werden (Tab. 15). 53 (35,8%) der Patienten sind inzwischen verstorben.

Tabelle 13: Einige Patientencharakteristika bei Diagnosesicherung:

Variable	Anzahl	Median (Q1; Q3)
Alter (Jahre)	148	73,0(68,5; 77,5)
Dyspnoe seit(Monaten)	148	6,2(4,6; 9,2)
	Anzahl	Prozent
Geschlecht		
-Männer	66	44,6
-Frauen	82	55,4
NYHA-Klasse		
-III	109	73,6
-IV	39	26,4
Synkope		
-ja	17	11,5
-nein	131	88,5

Tabelle 14: Häufigste Komorbiditäten bei der Diagnosesicherung

Variable	Anzahl	Prozent %
Arterielle Hypertonie	76	51,4
Vorhofflimmern	47	31,8
Diabetes mellitus	48	32,4
COPD (I°-III°, GOLD)	34	23,0
KHK	21	14,2
Niereninsuffizienz	20	13,5
-Dialyse	2	1,4
-Z.n. Nieren-Tx	1	0,7

Tabelle 15: Spezifische medikamentöse Therapie

Therapie	Anzahl	Prozent
Monotherapie	48	32,5
Kombinationstherapie		
-ERA/PDE-5-Hemmer	69	46,6
-inhalatives Prostanoid/ERA	2	2,0
- inhalatives Prostanoid/PDE-5-Hemmer	2	2,0
Triple-Therapie		
-Prostanoid (2 davon subcutan) /ERA/PDE-5-Hemmer	28	18,9
Transplantation	1	0,7

Lungenfunktion:

Alle Patienten wurden bei der Erstuntersuchung lungenfunktionell untersucht. Hierzu saß der Patient in einer luftdichten, volumenkonstanten Kabine des Lungenfunktionsmessplatzes

MasterScreen™ Body (CareFusion, Höchberg, Deutschland). Zur Beurteilung möglicher restriktiver und/ oder obstruktiver Ventilationsstörungen wurden bei jedem Patienten folgende Parameter bestimmt: inspiratorische Vitalkapazität, totale Lungenkapazität, Residualvolumen, forcierte Vitalkapazität, Einsekundenkapazität, relative Einsekundenkapazität, Spitzenfluß, Atemwegswiderstand. Ferner wurde die Diffusionskapazität bestimmt.

Tabelle 16: Ausgewählte Lungenfunktionsparameter bei Diagnosesicherung

Variable	Anzahl	Median (Q1; Q3)
TLC (l)	148	4,9 (4,3; 5,8)
TLC (%)	148	92 (85,0; 101,5)
FEV1(l)	148	1,8 (1,4;2,2)
FEV1(%)	148	80,5 (68,0; 91,0)
FVC(l)	148	2,4 (1,8;5,8)
FVC (%)	148	82,5 (70,5;93,0)
TLCO(mmHg/min/kPa)	148	3,6(2,5; 5,5)
TLCO (%)	148	48,0 (31,5; 61,0)

Echokardiographie:

Die echokardiographischen Untersuchungen in unserem Zentrum wurden mit einem Gerät vom Typ VIVID-7 (GE) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in üblicher Weise nach den aktuellen Richtlinien des Manuals zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie (Buck et al.

2009). Für die vorliegende Analyse wurden folgende echokardio-graphischen Parameter erhoben: Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie, einer systolischen und diastolischen Dysfunktion des linken und rechten Ventrikels, Größe des rechten und linken Vorhofs, der TAPSE, S-laterale beider Ventrikel. Des Weiteren wurde eine Beurteilung der Klappenfunktion durch die Erfassung des Schweregrades von Vitien in die Datenerhebung einbezogen.

Im M-Mode erfolgte die Diametermessung der endsystolischen und enddiastolischen Größe der Ventrikel, Messung der Fläche des rechten Vorhof. Das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion wurde im gepulsten (PW) Doppler durch das Verhältnis E/A beurteilt, welches die Ratio der passiven diastolischen Ventrikelfüllung (E) zur durch die Vorhofkontraktion bedingten aktiven diastolischen Ventrikelfüllung (A) beschreibt. Zudem wurde mittels Gewebedoppler (TDI) E' am lateralen Mitralklappenring und das Verhältnis E/E' bestimmt, ferner mittels Gewebedoppler S1 am lateralen Trikuspidalklappenring sowie die TAPSE ebenso im lateralen Anulusring der TK im M-Mode.

Die Bestimmung der LVEF erfolgte nach der Teichholz-Methode parasternal, zur Bestimmung der RV-Funktion zusätzlich RIMP-Index. Zur Beurteilung der Klappenfunktion wurde der Farbdoppler, der gepulste (PW) Doppler sowie der Continuous-Wave (CW) Doppler verwendet. Eine pathologische Interaktion von rechten und linken Ventrikel wurde durch die D-Konfiguration (D-shape) des LV beschrieben.

Tabelle 17: Einige Echokardiographische Parameter bei Diagnosesicherung

Variable	Anzahl	Median (Q1; Q3)
LVEF (%)	148	70,0(64,0; 75,0)
RVED(mm)	148	36,0 (32,4; 41,0)
TAPSE(mm)	148	22,0 (19,0; 27,0)
S'(mm)	148	12,0 (10,0; 15,0)

SPAP(mmHg)	148	75,0 (65,0; 90,0)
D-Shape	148	n99 (66,9%)

Rechtsherzkatheteruntersuchung:

Vor Beginn der RHKU wurde der Patient auf einem röntgenstrahlendurchlässigen Kathetertisch platziert. Am liegenden Patienten wurden ein kontinuierliches 3-Kanal- Elektrokardiogramm mittels eines Defibrillators abgeleitet und eine Blutdruckmanschette zur Überwachung der Vitalfunktionen angebracht, ferner erfolgte eine kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter. Nach steriler Anlage einer 7 French Schleuse in eine Kubital-Vene oder die Vena jugularis interna rechts wurde der Rechtsherzkatheter unter Durchleuchtung eingeführt. Für die Untersuchung wurde ein 7 French Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter verwendet. Dieser besteht aus einem proximalen und distalen Flüssigkeitslumen, sowie einem Thermistor und einem aufblasbaren Ballon an der distalen Katheterspitze. Das distale Lumen des Einschwemm katheters war mit einem Druckwandler verbunden, der am Messplatzmonitor die registrierten Druckkurven aufzeigte. Die hämodynamischen Parameter und Druckkurven wurden mit der Messeinrichtung CU 12 C (Schwarzer, Heilbronn, Deutschland) bestimmt. Sobald sich der Katheter in der Vena cava superior befand, wurde der aufblasbare Ballon am Katheterende mit 1,5 ml Luft entfaltet. Der Pulmonalkatheter wurde dann über den rechten Vorhof und die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel und anschließend durch die Pulmonalarterie bis in eine Wedgeposition unter Durchleuchtung vorgeschoben. Es erfolgte eine komplette Messung der Hämodynamik und der Druckwerte im rechten Vorhof, rechten Ventrikel sowie im Lungenkreislauf inklusive der Stufenoxymetrie.

Bestimmung des Herzminutenvolumens:

In unserem Zentrum wurde die HZV-Messung ausschließlich mittels Thermodilutions-Methode ermittelt.

Tabelle 18: Ausgewählte hämodynamische Parameter bei Diagnosesicherung

Variable	Anzahl	Median (Q1; Q3)
HZV (l/min)	148	3,9 (3,3; 4,8)
mPAP(mmHg)	148	42,5 (38,0; 51,0)
PVR (dyn. S. cm ⁻⁵)	148	664,8 (512,2; 871,7)
O2-Sättigung/PA (%)	148	62,5 (56,0; 67,0)
CI(l/min/m ²)	148	2,1 (1,8; 2,5)
O2-Sättigung(Ao) (%)	148	92,0 (88,0; 95,0)

Vasoreagibilitätstestung:

Der Vasoregibilitätstest dient der Identifizierung von Patienten, die von einer dauerhaften Therapie mit hoch dosiertem Kalziumantagonisten profitieren können. Er wird in unserer Einrichtung grundsätzlich mit inhalativem Iloprost 5 µg durchgeführt.

Tabelle 19: Ergebnisse der Vasoregibilitätstestung

Positiv (%)	Negativ (%)
6 (4,4)	132 (95,7)

Bildgebende Diagnostik:

Bei allen Patienten wurden eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie eine Angio-HR-Computertomographie der Lunge veranlasst. Dadurch konnte eine Vergrößerung der rechtsseitigen Herzhöhlen als Hinweis auf eine chronische Rechtsherzbelastung, ein dilatiertes Pulmonalissegment und dilatierte zentrale Pulmonalarterien (insbesondere ein vergrößerter Durchmesser der rechts absteigender Pulmonalarterie) sowie eine Gefäßrarefizierung im peripheren Lungenparenchym festgestellt werden.

Die hochauflösende Computertomographie ermöglicht den Ausschluss eines Lungenemphysems und einer interstitiellen Lungenerkrankung (Lungenfibrose) als mögliche Ursache einer PH. Zudem können Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung (PVOD), einer Thromboembolie sowohl in den zentralen als auch peripheren Abschnitten der Pulmonalarterien bis in die Subsegmentebene und auf das Vorliegen einer chronisch-thromboembolische Genese der pulmonalen Hypertonie (CTEPH) im Sinne einer Mosaik-Perfusion ausgeschlossen werden.

Biomarker:

Bei Diagnosesicherung wurde bei allen Patienten eine bereits deutliche Erhöhung des NTproBNP (im Mittel 959) als Hinweis auf eine prognostisch relevante Rechtsherzbelastung festgestellt. Ansonsten erfolgte der laborchemische Ausschluss einer Kollagenose und vaskulären Erkrankung, ferner Bestimmung von Harnsäure, Bilirubin und Blutbild. Eine Auswertung der prognostischen Relevanz jeglicher Laborparameter erfolgte nicht.

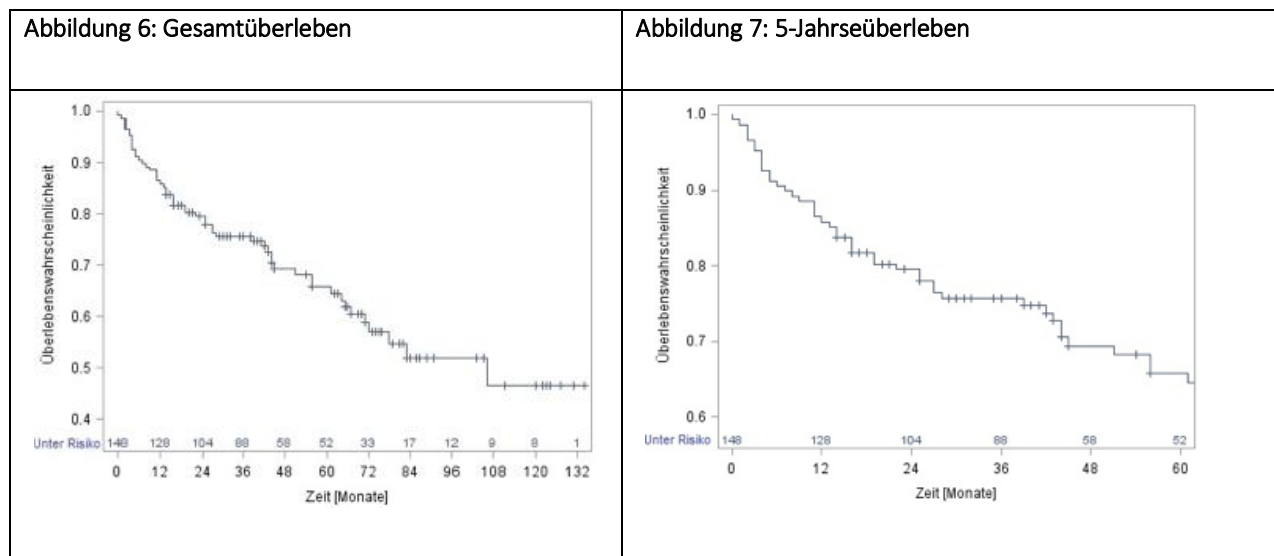
Mortalität:

In der gesamten Beobachtungszeit sind 53 Patienten (35,8 %) verstorben. Die Nachverfolgung erfolgte anhand der ambulanten und stationären Akten ggf. durch Telefonate mit den Patienten oder ihren Angehörigen. Daraufhin wurden Überlebenskurven erstellt (Abb. 6 und 7). Somit

konnte ermittelt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum bei etwa 48 % und für 5 Jahre bei etwa 65 % lag (Abb. 6/7).

Untersuchungen zu Einflussfaktoren auf das Überleben:

Für die multivariate Analyse wurden folgende Parameter: Alter bei Erstvorstellung, 6-MWD, PAPm, TAPSE, RA-Fläche, LVEDD bzw. LVESD (da ein Korrelationskoeffizient 0,77 ($p < 0,001$) und RV % in das Modell genommen wurde und nach verschiedenen Selektionsverfahren (stepwise, backward, forward) blieben dann lediglich das Alter bei der Erstvorstellung, 6-MWD und LVEDD im Modell.



Man erhielt für das Endmodell (mit Alter, 6-MWD und LVEDD) folgendes Ergebnis (Tab.20):

Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das Überleben

Parameter	HR (95-KI)	Chi-Quadrat	Pr>ChiSq
Alter zur Erstvorstellung	1,044 (1,007; 1,082)	5,4984	0.0190
6-MWD	0,994 (0,990; 0,998)	9,5205	0.0020
LVEDD	0,949 (0,905; 0,996)	4,4795	0.0343

Zur grafischen Darstellung der einzelnen Parameter wurden ROC Kurven genutzt (Abb. 8-13).

Aus den ROC-Analysen ergab sich, dass für das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben der 6-MWD und für das 1- und 3-Jahresüberleben der LVEDD und das RV (%) die größte Relevanz aufwiesen.

Für TAPSE, PAPm, RA-Fläche und LVEDD ergab sich jedoch keine Relevanz (Abb. 14-17).

Abbildung 8: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148/20 verstorben))

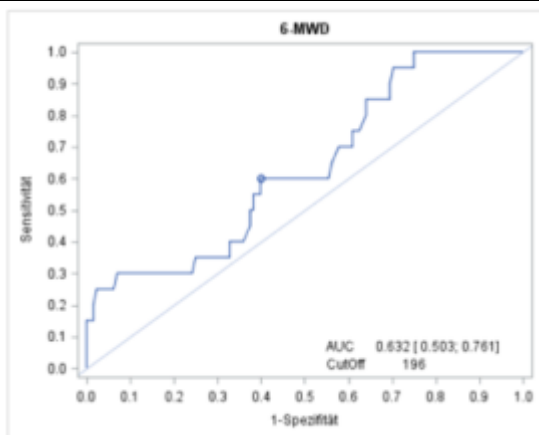


Abbildung 9: ROC-Analysen (Beobachtung 3-Jahre)

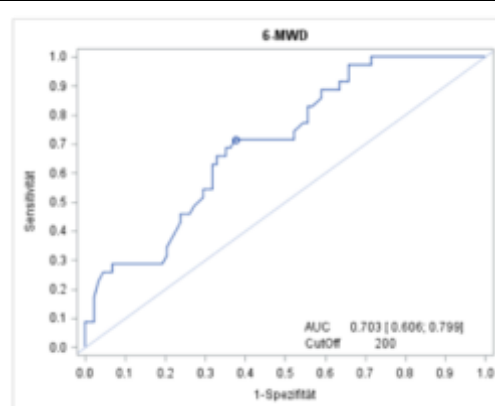


Abbildung 10: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96/44 verstorben))

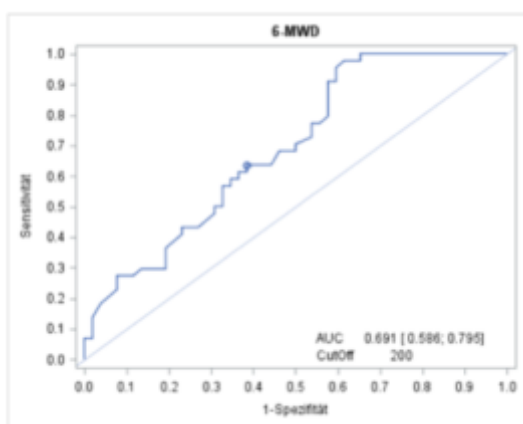


Abbildung 11: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148 / 20 verstorben))

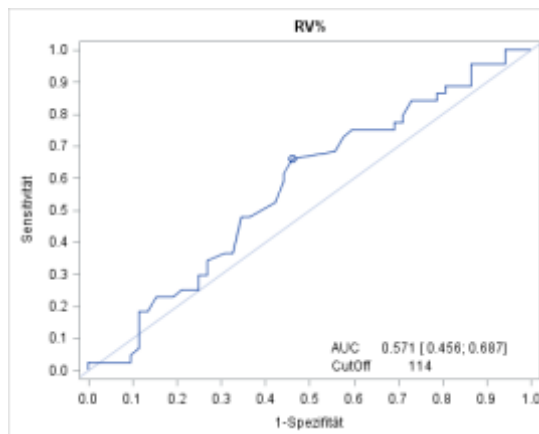


Abbildung 12: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148 / 20 verstorben))

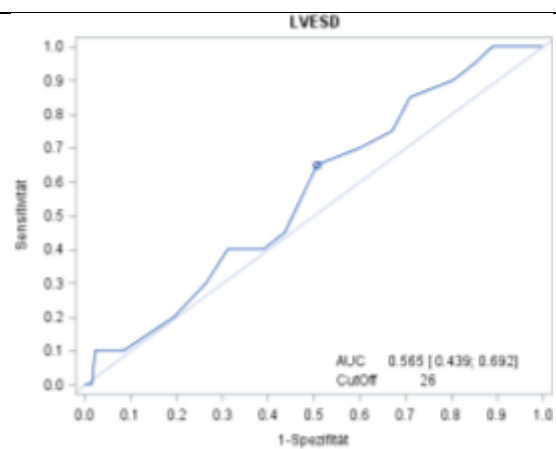


Abbildung 13: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96 / 44 verstorben))

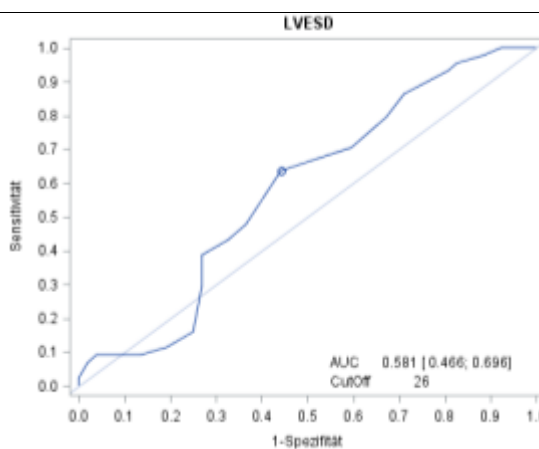


Abbildung 14: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96 / 44 verstorben))

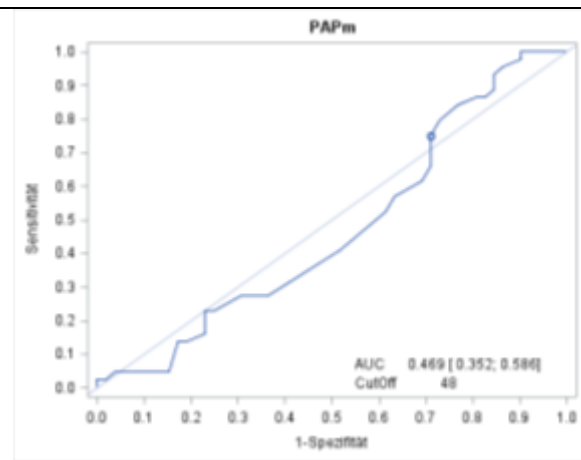


Abbildung 15: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148 / 20 verstorben))

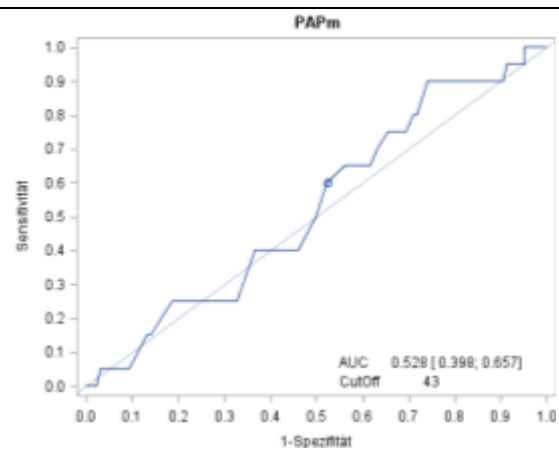


Abbildung 16: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148 / 20 verstorben))

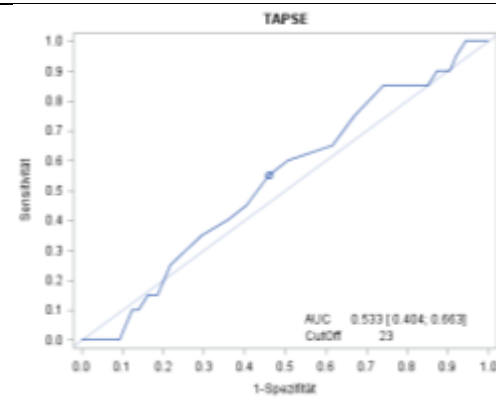
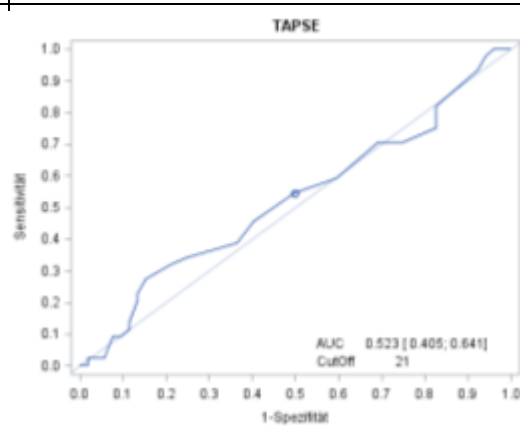


Abbildung 17: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96 / 44 verstorben))



6. Vergleichende Betrachtung ausgewählter Parameter und Diskussion der Ergebnisse

Patientencharakteristika:

Insgesamt wurden in der Beobachtungszeit in unserem Zentrum 148 Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie vorgestellt, diagnostiziert, behandelt und statistisch analysiert. Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 1,2: 1. Das mittlere Alter der Patienten betrug 73 Jahre.

Die Vergleiche der Studienpopulation aus unserem Zentrum mit den verfügbaren Daten aus den internationalen Registern sind in den Tabellen 21 und 22 aufgeführt.

Tabelle 21: Vergleich einiger verfügbaren Daten aus der internationalen Registern mit der Studienpopulation aus unserem Zentrum

Literatur (Register)	Zeit bis Diagnose (Monat)	PAPm (mmHg)	PVR (Wood)	CI (l/min/m ²)	6-MWT (Meter)
NIH-Register ♂ ♀	24	60,7 60,3	PVR-Index 23,9 27,7	2,35 2.21	
Israelisches Register	36	60	18	2,5	
Chinesisches Register	26,4±27,6	2,4/1			
Schweizer PH-Register	24	51	8		353
Französisches Register	27	55±15	PVRI 20,5±10	2,5±08	329±109
PHC Register					
REVEAL-Register	32	52±13	22,9±0,8	2,2±0,1	374±129
Spanisches Register	3,5j	54±16	12±6	2,6±0,9	363±120
Portugiesisches Register	36,3±42,3		11,4+.6,5	2,7±1,1	
Gießener PH-Register ♀ ♂		45,8 41,2	10,7 8,1	4,7 5,2	297,8 303
CompERA-Register 18-65j > 65j		50 41	12 8,3	2,2 2,2	340 266

Tschechisches Register					
prävalent	36	65,8	20	1,9	332
inzident	37	51,8	10,8	2,4	314
Unser Kollektiv	6,2	42,5	7	2,3	214,5

Tabelle 22: Vergleich einiger verfügbaren Daten aus den internationalen Registern mit eigener Studienpopulation

Literatur (Register)	Alter (Jahre)	Frauen/Männer- Ratio	WHO-FC bei Erstvorstellung (%)	Ko-Morbiditäten	DLCO (%)
NIH-Register	36±15	1,7/1	III/IV: 71		62♂ 73♀
Israelisches Register	43±13				94,2
Chinesisches Register	35,9±12,2	2,4/1			
Schweizer PH- Register	55	1,6/1	III/IV: 87		

Französisches Register	50±15	1,9/1	III: 63 IV: 12		
PHC Register	48±14	3,3/1			
REVAL-Register	53±14	4,1/1	III: 50 IV: 5,6	AH, Adipositas, Depression, Lungenerkrankung, DM, SAS	
Spanisches Register	50	2,1/1			
ASPIRE-Register	59±17				
Portugiesisches Register	43,6	1,8/1	III/IV: 71,2		
Gießener PH-Register		1,3/1			
♀	57.7		III		22,8
♂	59.9		III		24,1
CompERA-Register			III: 72,2 IV: 13,4		
	54	2,3/1			
	71	1,2/1			
SPAHR	67	1,8/1	III-IV:77	AH, DM, KHK,VHF	
Unser Kollektiv	73	1,2/1	III: 73,6 IV: 26,4	AH, VHF, DM, COPD, KHK, NI	48

Aus den Tabellen ergeben sich folgende Vergleiche:

Im Vergleich zu dem NIH-Register war das mittlere Alter der Patienten in unserem Zentrum mit 73 Jahren deutlich höher (vs. 36 Jahre), das Verhältnis von Frauen zu Männern war geringer mit 1,2:1 (vs. 1,7:1) und die Zeit vom Symptombeginn zur Diagnose mit 6,2 Monaten deutlich kürzer (vs. 2 Jahren).

Auch im Vergleich zum REVEAL-Register war das durchschnittliche Alter ebenfalls höher (53J vs.73J), das Verhältnis von Frauen zu Männern war geringer mit 4,1:1 (vs. 1,2:1) und die Zeit zur Diagnosesicherung war ebenfalls kürzer (32 Monate vs. 6,2 Monaten). Die häufigsten Begleiterkrankungen waren hier zum Teil ähnlich: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen, wobei im Reveal-Register zusätzlich Adipositas, Depression und Schlafapnoe-Syndrom aufgeführt sind in unserem Kollektiv Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und KHK vertreten sind.

Im chinesischen Register war das Verhältnis von Frauen und Männern mit 2,4:1, im Gegensatz zum beinahe ausgeglichenem Verhältnis in unserem Kollektiv (1,2:1) und das mittlere Alter mit $35,9 \pm 12,2$ Jahren deutlich geringer(versus 73J). Die mittlere Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnose betrug hingegen 26,4 Monate im Gegensatz zu 6,2 Monaten in unserem Zentrum.

Ähnlich verhielt sich das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten (43 J vs. 73 J) und der Zeit zwischen Symptombeginn und der Diagnosestellung (3 Jahre vs. 6,2 Monate) im israelischen Register.

In Frankreich wurden 674 PAH – Patienten in den Jahren 2002 bis 2003 in ein nationales Register eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 50 ± 15 Jahren, wobei nur 9,1% über 70 Jahre

alt waren. Die meisten Patienten befanden sich bei Diagnosestellung in der WHO-FC III (63%) und das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 1,9:1.

Die Analyse der französischen Registerdaten im Hinblick auf das Alter der neu diagnostizierten PAH-Patienten von 11/2006-11/2009 ergab, dass jetzt 100 von 350 (28,5%) Patienten über 70 Jahre alt waren. Die Verteilung von Männern und Frauen bei den über 70-Jährigen war ausgeglichen. Die Verteilung der WHO-FC war vergleichbar.

Im CompERA-XL-Register war das mittlere Alter der Patienten mit IPAH bei Diagnosestellung mit 71J ähnlich wie in unserem Kollektiv (73J). Das Geschlechtsverhältnis (Frauen/Männer) betrug bei jüngeren Patienten (mittleres Alter 54J) 2,3:1, während bei älteren Patienten (mittleres Alter 75J) mit 1,2:1 annähernd ausgeglichen war. Das entspricht der Frauen/Männer-Ratio in unserem Kollektiv (1,2:1).

Im Gießener PH-Register ist das Verhältnis von Frauen zu Männern zu unseren Daten ähnlich (1,3:1, vs. 1,2:1), das mittlere Alter der Patienten jedoch deutlich niedriger (58,6J vs. 73 Jahren). Einschränkend muss gesagt werden, dass im Gießener PH-Register alle Diagnosegruppen vorhanden waren.

Somit kann aus den oben angegebenen Daten ein aktueller epidemiologischer Trend zum steigenden Alter der Patienten bei der PAH-Diagnose insbesondere im Vergleich zu NIH-Register erkennen. Ferner zeigt sich eine Tendenz zum Ausgleich im Geschlechtsverhältnis. Wenn man die hämodynamischen Parameter vergleicht, ist auch ein Wandel erkennbar, und zwar im Vergleich zur jüngeren Patienten in früheren Registern ist eine weniger ausgeprägte Beeinträchtigung erkennbar (niedrigerer PAPm; CI aber ähnlich). Im Vergleich zum Gießener Patientenkollektiv sind die Patienten unseres PH-Zentrums hämodynamisch deutlich stärker eingeschränkt.

Auffällig ist jedoch, dass sich die Patienten weiterhin bei Diagnosestellung überwiegend in der WHO-FC III und deutlich häufiger in der WHO FC IV befinden. Ferner ist die 6-Minutengehstrecke der Patienten unseres PH-Zentrums bei der Erstdiagnose deutlich reduziert.

Mortalitätsvergleich:

In der gesamten Beobachtungszeit von 2002-2014 sind in unserem Zentrum 53 von 148 Patienten (35,8 %) verstorben. Das Gesamtüberleben lag bei 48%, das 1-,3- und 5-Jahre-Überleben betrug 88%, 75%, 65%.

In der Tabelle 23 findet sich eine Übersicht der Überlebensraten der Patienten mit PAH bzw. IPAH in den beschriebenen Registern.

In der Tabelle 24 werden die verfügbaren Daten über die spezifische pulmonal vasoaktive Therapie der IPAH-Patienten mit den eigenen Daten verglichen.

Tabelle 23: Übersicht der Überlebensraten der Patienten mit PAH bzw. IPAH in o.g. Registern und eigene Daten (Klinik Löwenstein)

Literatur (Register)	Jahre	Überlebensraten	Form der PH
NIH-Register	1,2,3,5	77%, 52%, 41%, 27%	PAH
Israelisches Register	1,2,3	82%, 57%, 43%	IPAH
Chinesisches Register	1,2,3,4,5	68%, 56,9%, 38,9%,20,8%	IPAH
Schweizer PH-Register	1,2,3,5	85%,74%,71%,53%	
PHC Register	1,2,3	84%,67%, 58%	PAH

Französisches Register	1,2,3	87%,76%, 67%	PAH
Spanisches Register	1,3,5	87%, 75%, 65%	PAH
ASPIRE-Register	3	63%	IPAH
Portugiesisches Register	1	93,5%	PAH
Gießener PH-Register	1,2,3,5	91%,87%,84%,76%	IPAH
CompERA-Register	1,2,3	92%, 83,1%,73,6%	IPAH
Tschechisches Register	1,2,3	89%, 78%, 74%	PAH
Schweizer Register	1,2,3,4	87%, 87%,69%, 64%	PAH
SPAHR	1,3,5	85%, 71%, 59%	PAH
Unser Kollektiv	1,3,5	88%,75%,65%	IPAH

Tabelle 24: Vergleich der verfügbaren Daten über spezifische pulmonal vasoaktive Therapie der IPAH-Patienten mit eigenen Daten

Literatur (Register)	Monotherapie %	2fache	Mehr als 2fach	LTX
NIH-Register				
Israelisches Register	6			3 Patienten
Chinesisches Register				
Schweizer PH-Register	69	23	6	

Französisches Register				
PHC Register				
REVEAL-Register	47,6	76,8	22,7	
ASPIRE-Register				8 Patienten (0,6%)
Portugiesisches Register	50	37		
Gießener PH-Register				
CompERA-Register	72	23	3,56	
Unser Kollektiv	32,5	50,6	18,9	1 Patient

Im Vergleich zum NIH-Register (mit einem mittleren Überleben dieser Patienten bei 2,8 Jahren ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und 1-, 3- und 5-Jahres – Überlebensraten von 68%, 48% und 34%) zeigten unsere Patienten mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 88%, 75% und 65% wesentlich bessere Ergebnisse.

Die Ergebnisse aus einem Einzelzentrum-Register aus den USA (PHC) aus den Jahren 1982 bis 2006 unter PH – spezifischer Therapie ergab 1-, 3- und 5- Jahres – Überlebensraten von 84%, 67% und 58% bei einem medianen Überleben von 3,6 Jahren.

Im japanischen Register mit 223 PPH – Patienten aus Japan zwischen 1980 und 1990 betrug die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten ohne ERA und PDE-5-Inhibitoren 39% und bei Patienten mit ERA und PDE-5-Inhibitoren 77,8%.

Die Überlebensraten im chinesischen Register (72 Patienten mit IPAH oder FPAH aus dem Zeitraum von 1999-2004) betragen für 1-, 3- und 5-Jahre 68%, 38,9% und 20,8% (bei nicht behandelten Patienten). In einer retrospektiven Studie mit 276 neu diagnostizierten Patienten von 2007-2009 mit verfügbarer PAH-Therapie zeigten die Überlebensraten für IPAH nach 1 und 3 Jahren von 92,1% und 75,1%. Das ist vergleichbar mit den Daten aus unserem Zentrum.

In Frankreich wurden 674 PAH – Patienten in den Jahren 2002 bis 2003 in ein nationales Register eingeschlossen. Die Analyse der kompletten Population zeigte ein 1, 2 und 3-Jahres – Überleben nach Registereinschluss von 87%, 76% und 67%.

Die Analyse der französischen Registerdaten im Hinblick auf das Alter der neu diagnostizierten PAH-Patienten von 11/2006-11/2009 ergab, dass 28,5% Patienten über 70 Jahre alt waren. Das Überleben in dieser Subgruppe nach 1,2 und 3 Jahren betrug 79%, 60% und 47% vs. 92%, 84%, und 76% in der Altersgruppe von 18-70 Jahren.

In das Schweizer PH-Register aus den Jahren 1999 bis 2004 wurden 250 Patienten mit verschiedenen Arten von PH eingeschlossen. Die mediane Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod betrug 24 Monate. Die Daten von 222 Patienten aus 9 Spitälern von 1999-2004 zeigten ein 1, 2, 3 und 5-Jahres-Überleben von 85%, 74%, 71% und 53%.

Im letzten Untersuchungszeitraum 2009-2012 stieg das mittlere Alter der Registerpatienten auf 62,5+-15,0j Jahre mit einem Frauenanteil von noch 51%. Von 517 erwachsenen Patienten mit PAH wiesen 60% eine IPAH auf. 72% der erwachsenen PAH-Patienten erhielten eine spezifische PAH-Therapie innerhalb 3 Monaten nach der Diagnose. Insgesamt bekamen 89% der PAH-Patienten eine spezifische Therapie, 14% eine Kombinationstherapie. Das Überleben der Patienten mit PAH betrug nach 1,2,3 und 4 Jahren 87%, 77%, 69%, und 64%. Das 4-Jahres-Überleben war zwischen 2000-2004 und 2009-2012 von 54% auf 73% signifikant angestiegen.

Im CompERA-XL-Register das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben der Gesamtgruppe mit neu diagnostizierter IPAH betrug 92,0%, 83,1% und 73,6%. Bei jüngeren Patienten (18-65 Jahre) zeigte sich ein 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von 96,0%, 90,9% sowie 83,3%, bei älteren Patienten (> 65 Jahren) von 89,8%, 78,6% und 68%. In unserem Kollektiv lag das 1- und 3-Jahres-Überleben, bei einem Durchschnittsalter von 73 Jahren, mit 88% und 65% etwas niedriger.

Im Gießener-Register lag die 1-, 3- und 5- und 10-Jahres – Überlebensraten für PAH-Patienten bei 89,8%, 78,1%, 67% und 53,1% und das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben für Patienten mit IPAH bei 91,1%, 84,1% und 75,5%. Allerdings war der CI der Patienten im Gießener Register -anders als in unserer Patientenpopulation- hochnormal.

Beim Vergleich dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Statistiken mit zum Teil erheblichen Unterschieden in den Fallzahlen durchgeführt wurden. Die Studien mit dem größten Stichprobenumfang waren diejenigen aus den USA, aus Frankreich, im CompERA –Register sowie aus Gießen.

Vergleicht man die Überlebensraten in unserem Zentrum, so sind die besser als in früheren Registern (NIH, China, ASPIRE, Israel), liegen etwas hinter den im Gießener-Register und sind vergleichbar mit den Daten aus dem CompERA- und französischen Register.

Die Patienten waren jedoch im Durchschnitt im Vergleich zur früheren Registern deutlich älter, hatten mehrere Komorbiditäten, das Geschlechterverhältnis, wie auch in jüngeren Daten aus CompERA-Register und PH-Register des Zentrum für Pulmonale Hypertonie an der Justus-Liebig-Universität Gießen war beinahe ausgeglichen.

Alle Patienten in unserem Zentrum erhielten nach Diagnosesicherung eine pulmonal vasoaktive Therapie, die im Verlauf bei etwa 67% intensiviert wurde.

Grund dafür ist sicherlich, dass es sich bei unserer Klinik um ein auf PH spezialisiertes Zentrum handelt. Somit unterzieht sich jeder Patient mit Verdacht auf PH initial einer Echokardiographie sowie Rechtsherzkatheteruntersuchung, ggf. mit pharmakologischer Testung. Dadurch kann eine sofortige individuelle medikamentöse Therapie begonnen werden. Außerdem hat die Ambulanz für Pulmonale Hypertonie der Klinik Löwenstein an einigen Medikamentenstudien teilgenommen. Beispielsweise Griphon-Studie, Compass-Studie und Ambition-Studie, wodurch die Patienten z.T. früh eine Kombinationstherapie erhielten. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen alle 3 – 4 Monate durch ein Ärzte- und PH-Schwestern-Team sorgten für eine enge Anbindung der Patienten an das Zentrum. Eventuelle Verschlechterungen der Symptome konnten dadurch relativ schnell bemerkt und behandelt werden. Insgesamt hat sich das Überleben der therapierten PAH-Patienten im Vergleich zu therapienaiven Patienten der 90er Jahre eindrucksvoll verbessert. Ein Grund für das gute Langzeitüberleben der eigenen IPAH-Patienten -trotz niedriger 6-Minuten-Gehstrecke und niedrigerem CI- ist die schnelle Diagnose der IPAH bei ausgesprochen kurzer Zeit von Symptomatik bis zur Diagnosefindung.

Aus den ROC-Analysen ergab sich, dass für das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben der 6-MWD und für das 1- und 3-Jahresüberleben der LVEDD und das RV (%) die größte Relevanz aufwiesen. Für die TAPSE, den PAPm, die RA-Fläche und den LVEDD ergab sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf das Überleben (Abb. 14-17).

Wir konnten zeigen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der IPAH im Vergleich zur frühen Register (z.B. NIH-Register, Reveal-Register, Chinesisches und Französisches Register) tendenziell älter sind, mehr Ko-Morbiditäten aufweisen und die Geschlechtsverteilung beinahe ausgeglichen ist. Die hämodynamischen Parameter hingegen sind weniger ausgeprägt bzgl. des PAPm, der CI ist allerdings wie in anderen Registern, mit Ausnahme des Gießener Registers,

deutlich erniedrigt. Bei Diagnosesicherung befindet sich immer noch der Großteil der Patienten im Stadium WHO-FC III/IV trotz der deutlich kürzeren Zeit bis zur Diagnosesicherung.

Da Patienten in der WHO FC III/IV weisen eine insgesamt schlechtere Prognose als diejenigen in WHO FC II, ist es überraschend, dass die eigene, insgesamt funktionell stark eingeschränkte PH-Gruppe mit dem höchsten Anteil an WHO FC IV-Patienten ein ähnliches oder sogar besseres Überleben als in den anderen Registern zeigen.

7. Zusammenfassung

Die Pulmonale Hypertonie ist eine schwerwiegende chronisch progrediente Erkrankung mit erhöhtem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (PAPm>25mmHg) und gesteigertem pulmonal-vaskulären Widerstand die schließlich zum Rechtsherzversagen und Tod führt.

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Datenauswertung der Patienten mit IPAH, die von 06/2002 bis 05/2014 in der Klinik Löwenstein vorgestellt, diagnostiziert und behandelt wurden (insgesamt 148 Patienten) im Vergleich zur internationalen Register durchgeführt.

Aus den Daten unseres Löwenstein-PH-Zentrums lässt sich ein aktueller epidemiologischer Trend zum steigenden Alter der Patienten bei der IPAH-Diagnose, ähnlich wie in den meisten europäischen Ländern, im Vergleich zu den Daten des NIH-Register erkennen. Ferner zeigt sich eine Tendenz zu einem ausgewogenen Geschlechtsverhältnis. Die Ärzte, vor allem Hausärzte,

Kardiologen und Pneumologen, sollten sich dieser Trends bewusst sein, um bei einer alternden Gesellschaft die Pulmonale Hypertonie als leistungs- und überlebensbegrenzende Erkrankung nicht zu übersehen.

Wenn man die hämodynamischen Parameter des eigenen Patientenkollektivs mit denen anderer Register vergleicht, ist auch ein Wandel erkennbar. Die PAH der jüngeren Patienten ist durch einen höheren PAPm bei vergleichbar niedrigem HZV/CI gekennzeichnet bei dennoch besserem Überleben, während sich die älteren Patienten mit IPAH vor allem durch mehr Komorbiditäten unterscheiden (sog. "atypische" IPAH). Typische Begleiterkrankungen sind arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, COPD, Dyslipidämie und koronare Herzerkrankung.

Ältere Patienten reagieren weniger gut auf PAH-gezielte Therapie, die Therapieempfehlungen müssen für diese Patientengruppe ggf. angepasst werden.

Die Zeit bis zur Diagnose-Sicherung zeigt sich bei den eigenen Patienten deutlich verkürzt. Dies ist wahrscheinlich doch auf die zunehmende Sensibilisierung der niedergelassenen Hausärzte und Fachärzte, die in 30 Jahren gewachsene vertrauensvolle Zusammenarbeit und enge Vernetzung mit den niedergelassenen Kollegen und Kollegen in den regionalen Krankenhäusern, die erheblichen Fortschritte im Verständnis der Pathobiologie, Epidemiologie und Prognose der Erkrankung, die Wahrnehmung klinischer Symptome und die sich rasant entwickelnde Therapiemöglichkeiten der pulmonalen Hypertonie zurückzuführen. Letztendlich sind eine gezielte Diagnostik und die Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum zur Einleitung einer optimalen pulmonal vasoaktiven Therapie unabdingbar.

Auffällig ist jedoch, dass die Patienten weiterhin bei der Erstvorstellung überwiegend immer noch in der WHO-FC III/IV sind und sich somit in einem prognostisch ungünstigen und fortgeschrittenen Stadium befinden.

Trotz der hohen Mortalität und der insgesamt schlechten Prognose bei IPAH lässt sich heute im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen ein erheblich verbessertes Überleben erreichen. Obwohl im Einzelfall Patienten ein außergewöhnlich langes Überleben zeigen, ist eine Heilung der IPAH nicht in Sicht.

8. Literaturverzeichnis

1. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335:609-16
2. Abenhaim L, Rich S, Benichou J et al. Letter to the editor. *N Engl J Med* 1997; 336:512-3
3. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119:1801-6
4. Arroliga AC, Dweik RA, Rafanan AL. Primary pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2000; :1224-5
5. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG et al. Pulmonary Arterial Hypertension – Baseline Characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137:376-87
6. Badesch DB, Wynne KM, Bonvallet S et al. Hypothyroidism and primary pulmonary hypertension: an autoimmune pathogenetic link? *Ann Intern Med* 1993; 119:44-6

7. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al. (2009) Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (Suppl S):55-66
8. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT et al. Functional Class Improvement and 3-Year Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013; 144:160-8
9. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD et al. Survival in primary pulmonary hypertension with longterm continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409-15
Bartolome SD. Clinical advances in pulmonary arterial hypertension: the year in review. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:430-6
10. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1991; 334(5): 296-301
11. Bartolome SD. Clinical advances in pulmonary arterial hypertension: the year in review. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:430-6
12. Baptista R, Meireles J, Agapito A et al. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *Biomed Res Int* 2013; 2013:489574
13. Benza RL, Miller DP, Barst RJ et al. An Evaluation of Long-Term Survival from Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448-56
14. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122:164-72
15. 3 Beutner CA. Über die Strom- und Druckkräfte des Blutes in der Arteria pulmonalis. Dissertation, Zürich 1850
16. Bossone et al. *Chest*. 2002; 121:513-518
17. Bradford JR, Dean HP. The pulmonary circulation. *J Physiol* 1894; 16:34-96

18. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Part I. Arch Intern Med (Chic) 1935;56:211-37
19. Brown LM, Chen H, Halpern S et al. Delay in Recognition of Pulmonary Arterial Hypertension. Factors Identified from the REVEAL Registry. Chest 2011;140:19-26
20. Burger CD, Foreman AJ, Miller DP et al. Comparison of Body Habitus in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with Normative Values from the National Health and Nutrition Examination Survey. Mayo Clin Proc 2011;86:105-12
21. Castillo Palma MJ, Garcia Hernandez FJ, Montero Benavides P et al Thyroid dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension: A cohort study of 58 patients. Med Clin (Barc) 2009; 132:695-700
22. Cheng XS, Guo YH, He JG et al. Analysis on inpatient pulmonary hypertension surveillance in Fuwai Cardiovascular Hospital from 1996 to 2005. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2007;35:251-4
23. Cournand A, Bing RJ, Dexter L et al. Report of Committee on Cardiac Catheterization and Angiocardiography of the American Heart Association. Circulation 1953;7:769-73
24. Cournand A, Ranges HA, Riley RL. Comparison of results of the normal ballistocardiogram and a direct Fick method in measuring the cardiac output in man. J Clin Invest 1942; 21:287-94
25. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343-9
26. Dresdale D, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. Bull N Y Acad Med 1954;30:195-207

27. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;11:686-705
28. Engelhardt K. Michael Servet – herausragender Arzt und verfolgter Theologe. *Schleswig-Holsteinisches Ärztebl* 2003;12:53-6
29. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M et al.; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596-603
30. EUROCATWebsiteDatabase 2013. www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables
31. Ewert Ralf, Gerd Stähler, Tom Bollmann, Anna Volk: *Geschichte und Epidemiologie der Pulmonalen Hypertonie*, Ligatur, Stuttgart, 2014
32. Farrar JF, Reye RD, Stuckey D. Primary pulmonary hypertension in childhood. *Br Heart J* 1961; 23:605-15
33. Fegler, G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn med Sci*, 39(3): 1954, p 153-64
34. Fegler, G. The reliability of the thermodilution method for determination of the cardiac output and the blood flow in central veins. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, 42(3): 1957, p. 254-66
35. Ferris A, Jacobs T, Widlitz A et al. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *Chest* 2001;119:1980-1
36. Fischler M, Speich R, Dorschner L et al. Pulmonary hypertension in Switzerland: treatment and clinical course. *Swiss Med Wkly* 2008; 138:371-8.
37. Foley RJ, Wilcox D, Walsh SJ et al. Survival of Geriatric Idiopathic Pulmonary Hypertension Patients. *Connecticut Medicine* 2011; 75:11-5
38. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. (2006) Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J resp Crit Care Med* 174: 1034-1041

39. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929; 8:2085-7
40. Forstmann W. Selbstversuch. Erinnerungen eines Chirurgen. Düsseldorf: Droste Verlag; 1972
41. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ et al. The Changing Picture of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in the United States. How REVEAL Differs from Historic and Non-US Contemporary Registries. *Chest* 2011; 139:128-37
42. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70:580-7
43. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61:227-37
44. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. (2009b) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30: 2493-2537
45. Ganz, W, Donoso, R, Marcus, HS, Forrester, JS, and Swan, HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol*, 27(4): 1971, p.254-66
46. Gerges et al. *Chest* 2013; 143(3):758-766
47. Grünig E, H.Close: DACH-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 2014. DMW 19.12.2014
48. Hales S. Statical essays: containing haemastatics; or, an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood-vessels of animals. London 1733.
49. Harasawa M, Oosaki G, Takishima T et al. Primary pulmonary hypertension in Japan. *Nihonkyoburinsho* 1979; 38:24-30
50. Harris P. Influence of acetylcholine on the pulmonary arterial pressure. *Br Heart J* 1957; 19:272-8
51. Hatano S, Strasser R. Primary pulmonary hypertension. WHO, Geneva 1975

52. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation* 1958; 18:533- 47
53. Hecker FK. Mortalität und prognostische Parameter bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Inauguraldissertation Justus-Liebig-Universität Gießen 2013.
54. Herve et al. *Eur Respir J* 2015; 46: 583-586)
55. Hickham JB, Cargill WH. Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressure in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema. *J Clin Invest* 1948; 27:10-23
56. Higenbottam TW, Wheeldon D, Wells FC, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostanol). *Lancet* 1984; 1:1046-7
57. Hoeper M, Pittrow D, Huscher D et al. *CompERA-XL Newsletter* 12/2011
58. Hoeper MM. Definition, Classification, and Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:369-75
59. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013; 168:871-80
60. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M et al. (2010b) Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinie 2009; *Pneumologie* 2010; 64-414
61. Hoeper, MM, Maier, R, Tongers, J, Niedermeyer, J, Hohlfeld, JM, Hamm, M, and Fabel, H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care med*, 160(2): 1999, p. 535-41
62. Hoeper M, Pletz MW, Golpon H, Welte T (2007) Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 29: 944-950

63. Hoffmeister HE, Apitz J, Backmann R et al. The correlation between pulmonary hypertension and histological findings of the pulmonary vessels in congenital heart disease. *Thoraxchir Vask Chir* 1975;23:436-40
64. Hughes JD Rubin L. Primary pulmonary hypertension: an analysis of 28 cases and a review of literature. *Medicine* 1986;65:56-72
65. Humbert M, Segal ES, Kiely DG et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-44
66. Humbert M, Sitbon O, Bertocchi M et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *AJRCCM* 2006;173:1023-30
67. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in Patients with Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation* 2010a;122:156-63
68. Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010b;36:549-55
69. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. ASPIRE Registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary Hypertension Identified at a Referral Centre. *Eur Respir J* 2012;39:945-55
70. Hyduk A, Croft JB, Ayala C et al. Pulmonary Hypertension Surveillance – United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54:1-28
71. Jansa P, Jarkovsky J, Al.Hiti H et al. Epidemiologie and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic:a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med* 2014; 14:45
72. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF et al. Experience and results with 150 pulmonary thrombendarterectomy operations over 29 month period. *J Thorac Cardio- vasc Surg* 1993;106:116-27

73. Jia WB, Jiang X, Zuo XR et al. [Clinical characteristics of 161 Chinese patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2012;40:652-6
74. Jiménez C, Escribano P, Barberà JA et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). *Rev Esp Cardiol* 2009;62 (Suppl 3):58
75. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY et al. Registry and Survival Study in Chinese Patients with Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2007;132:373-9
76. Jing ZC, Jiang X, Han ZY et al. (2009) Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 33: 1354-1360
77. Jones DK, Higenbottam TW, Wallwork J. Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987;57:270-8
78. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusseret JP al. Integration of Clinical and Hemodynamic Parameters in the Prediction of Longterm Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2011;139:1285-93
79. Kanemoto N. Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1987;114:407-13
80. Kashyap AS, Kashyap S. Thyroid disease and primary pulmonary hypertension. *JAMA* 2001;285:2853-4
81. Kendrik, AH, West, J, Papouchado, M, and Rozkovec, A. Direct Fick cardiac output: are assumed values of oxygen consumption acceptable? *Eur Heart J*, 9(3): 1988, p.337-42
82. Kirch E. Über gesetzmäßige Verschiebung der inneren Größenverhältnisse des normalen und pathologisch veränderten Herzens. *Z angew Anat Konstit* 1921;7:235-384
83. Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JI et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1763-8

84. Kovacs G, BBerghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009a) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 34:888-894
85. Lador F, Sitbon O, Yaïci A et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in the elderly: Data from the French registry. *ERS 2011*;P1528
86. LaFarge, CG and Miettinen, OS. The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc Res*, 4(1):1970, p.23-30
87. Lau EMT, Manes A, Celermajer DS et al. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J* 2011;32:2489-98
88. Lau et al. *Eur Respir J* 2016;47(5):1436-1444
89. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790-6
90. Lock JE, Olley PM, Coceani F et al. Use of prostacyclin in persistent fetal circulation. *Lancet* 1979;1:1343
91. Loogen F, Worth H, Schwan G et al. Long-term follow-up of pulmonary hypertension in patients with and without anorectic drug intake. *Cor Vasa* 1985;27:111-24
92. Lopes AA, Bandeira AP, Cortez Flores P et al. Pulmonary Hypertension in Latin America. *Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective*. *Chest* 2010;137(Suppl 6):78S-84S
93. Maron et al. *Circulation*. 2016; 133:1240-1248
94. Marvisi M, Brianti M, Marani G et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med* 2002; 96:215-20
95. Mazzei JA, Mazzei ME. A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2011;20:220-1
96. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012; 2:8-18

97. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1573-1619
98. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl): D73-D81
99. Mlczoch J, Probst P, Szeless S, Kaindl F. Primary pulmonary hypertension: follow-up of patients with and without anorectic drug intake. *Cor Vasa* 1980; 22:251-7
100. Morrel NW, Adnot S, Archer SL et al.(2009) Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S20-S31
101. Motley HI, Cournand A, Werko L et al. The influence of short period of induced anoxia upon pulmonary artery pressure in man. *Am J Physiol* 1947; 150:315-20
102. Mönckeberg J. Ueber die genuine Arteriosklerose der Lungenarterie. *Dtsch Med Wochenschr* 1907; 33:1243- 6
103. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G et al. Long-term data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry. 2014; submitted
104. Naeije et al. *Eur Respir J* 2015; 46: 583-586
105. Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1072-7
106. Olschewski A, Weir EK (2004) Hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold/Oxford University Press:34-44
107. Optiz et al. *ATS 2010, CompERA Newsletter* 2011

108. Palevsky H, Schloo BL, Pietra GG et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80:1207-21
109. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:104-9
110. Pietra G, Edwards W, Kay J et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; 80:1198-206
111. Poms AD, Turner M, Farber HW et al. Comorbid Conditions and Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A REVEAL Registry Analysis. *Chest* 2013;144:169-76
112. Posselt A. Zur Pathologie und Klinik der primären Atherosklerosis pulmonalis. *Arch Inn Med* 1925; 11:357-98
113. Rådegran G, Kjellström B, Ekmeahag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB, Gustafsson C, Hesselstrand R, Karlsson M, Kornhall B, Nisell M, Persson L, Ryfstenius H, Selin M, Ullman B, Wall K, Wikström G, Willehadson M, Jansson K; Stefan Söderberg j, on behalf of SveFPH and SPAHR. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016 Jun 14:1-8. [Epub ahead of print]
114. Reitz BA, Wallwork J, Hunt SA et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306:557-64
115. Rich S, Brundage BH, Levy PS. The effect of vasodilator therapy on the clinical outcome of patients with primary pulmonary hypertension *Circulation* 1985; 71:1191-6
116. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-23

117. Rich S. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. www.who.int/ncd/cvd/pph.html
118. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81
119. Rich S, Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51:1560-1
120. Rich S, Rubin L, Walker AM et al. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117:870-4
121. Rich S. Vasodilator therapy for pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302:1260-1
122. Richards DW. The J. Burns Amberson Lecture: the right heart and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94:691-702
123. Romberg E. Über Sklerose der Lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med.* 1891; 48:197-206
124. Rosenkranz S (2007) Pulmonary hypertension: Current diagnosis and treatment. *Clin Cardiol* 96:527-541
125. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E et al. Kölner Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 2010 Präambel. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135:S64-S66
126. Rosenkranz S. *Klinische Kardiologie* (E.Erdmann, Hrsg.), DOI 10.10007/978-3-642-16481-1-11. Springer Medizin Verlag HD , 8.Auflage 2011
127. Rothman A, Beltran D, Kriett JM et al. Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993; 125:1763-6
128. Rouveix E, Job C, Delorme C et al. Hypertension artérielle pulmonaire mortelle chez un toxicomane à l'héroïne et aux amphétamines. *Ann Med Interne (Paris)* 1989; 140:153
129. Rubin LJ, Mendosa J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Int Med* 1990; 112:485-91

130. Rubin LJ, Peter RH. Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302:69-73
131. Rubin LJ, Simonneau G, Badesch D et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;21:234-8
132. Ruskin JN, Hutter AM. Primary pulmonary hypertension treated with oral phentolamine. *Ann Intern Med* 1979; 90:772-4
133. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 2012;51:2721-6
134. Shane SJ, Aterman K, Roy DL et al. Primary pulmonary hypertension: A review, and report of five cases. *Can Med Assoc J* 1964; 91:145-53
135. Shapiro B, McGoon M, Redfield M. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *CHEST* 2007; 131:94-100
136. Shapiro S, Traiger GL, Turner M et al. Sex Differences in the Diagnosis, Treatment, and Outcome of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management. *Chest* 2012; 141:363-73
137. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S-12S
138. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D34-41
139. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54
140. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-8

141. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first-line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on i.v. epoprostenol. *Thorax* 2005;60:1025-30
142. Steele P, Strange G, Wlodarczyk J et al. Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension (PAH): do they explain long-term clinical outcomes with PAH-specific therapy? *BMC Cardiovascular Disorders* 2010; 10:9
143. Stephan Rosenkranz: Pulmonale Hypertonie. Sonderdruck aus: Erland Erdmann (Hrsg.) klinische Kardiologie; 8.volständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, S.309-334. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011
144. Stricker H, Domenighetti G, Popov W et al. Severe pulmonary hypertension: data from the Swiss Registry. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:346-50
145. Subias PE, Mir JAB, Subervielac V. Current Diagnostic and Prognostic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:583-96
146. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the literature. *Respir Med* 2010; 104:1588-607
147. Thenappan T, Shah SJ, Rich S et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35:1079-87
148. Thenappan T, Shah SJ, Rich S et al. AUSA based registry for pulmonaty arterial hypertension:1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30:1103-10
149. Tigerstedt R. Der kleine Kreislauf. *Rev Physiol* 1903; 2:528-88
150. Tudor RM, Abman SH, Braun T et al. (2009) Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (Suppl): S3-S9
151. Tueller C, Stricker H, Soccal P et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 2008; 138:379-84

152. Vachieri JL, Hoepfer MM, Paruchuru P et al. Pulmonary Arterial Hypertension In A Contemporary Drug Registry. *AJRCCM* 2013;187;A3288. (Meeting Abstracts B64. Management of Pulmonary Hypertension)
153. von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12:301-20
154. Voss H, Feigel H, Bucking J. Long-term course of primary vascular pulmonary hypertension with and without intake of appetite depressants. *Z Kardiol* 1983; 72:215- 21
155. Wagenvoort C, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42:1163-84
156. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006; 152:521-6
157. Wang SW, Pohl JEF, Rowlands DJ, Wade EG. Diazoxide in treatment of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1978; 40:572-4
158. Watkins WD, Peterson MB, Crone RK et al. Prostacyclin and prostaglandin E1 for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *Lancet* 1980; 1:1083
159. Wawrzynska L, Kurzyna M, Kuca P et al. Autoimmune thyroid disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72:11-22
160. Widimský J, Dejdar R, Kubát K et al. *Cor pulmonale bei Lungentuberkulose*. Jena: Fischer Verlag; 1963
161. Williams W III, Safford R, Heckman M et al. Pulmonary arterial hypertension and obesity. *Open Obesity J* 2010; 2:132-6
162. Wood P. Congenital heart disease; a review of its clinical aspects in the light of experience gained by means of modern techniques. I. *Br Med J* 1950; 2:639-45
163. Wood P. Pulmonary hypertension. *Br med Bull* 1952; 8:348-53
164. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ* 1958; 46:755-62

165. Wood P. The Eisenmenger syndrome. Br Med J 1958; 2:701-9, 755-62 Wood P, Besterman EM, Towers MK, McIlroy MB. The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis. Br Heart J 1957; 19:279-86
166. Yanai-Landau H, Amital H, Bar-Dayyan Y et al. Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. Pathobiology 1995; 63:71-5
167. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG et al. (2005) End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary hypertension. Chest 127:1637-1646
168. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C et al. (1998) Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 81: 1157-1161
169. Zhang R, Dai LZ, Xieet WP al. Survival of Chinese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. Chest 2011; 140:301-9

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meilensteine bei der Gewinnung von Erkenntnissen zur Pulmonalen Hypertonie.	13
Abbildung 2: Historische Entwicklung der therapeutischen Ansätze bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie.	19
Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei pulmonaler Hypertonie (PH) entsprechend der aktuellen Leitlinien der ESC/ERS (nach Galié et al. 2009b).....	31
Abbildung 4: Patienten mit Pulmonaler Arterieller Hypertonie (PAH) im REVEAL-Register: a) Subgruppen und ihr Anteil bei der Aufnahme in das Register, b) Subgruppen der PAH-Formen mit assoziierter Erkrankung (APAH) und ihr Anteil. CHD = kongenitale Herzerkrankung, CVD/CTD = Vaskulitis/Bindegewebserkrankung, FPAH = Familiäre PAH, IPAH = Idiopathische PAH, PCH = Pulmonale kapilläre Hämangiomatose, PPHN = Persistierende Pulmonale Hyper- tonie des Neugeborenen, PVOD = Pulmonale venookklusive Erkrankung (nach Badesch et al. 2010).	58

Abbildung 5: Überleben von Frauen und Männern mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) in verschiedenen Altersbereichen (nach Shapiro et al.2012)	63
Abbildung 7: Gesamtüberleben	97
Abbildung 7: 5-Jahrseüberleben.....	97
Abbildung 8: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148/20 verstorben)).....	98
Abbildung 9: ROC-Analysen (Beobachtung 3-Jahre).....	98
Abbildung 10: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96/44 verstorben)).....	99
Abbildung 11: ROC-Analysen (Beobachtung1-Jahr (N=148 / 20 verstorben)).....	99
Abbildung 12: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148 / 20 verstorben)).....	99
Abbildung 13: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96 / 44 verstorben)).....	99
Abbildung 14: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96 / 44 verstorben)).....	100
Abbildung 15: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148 / 20 verstorben)).....	100
Abbildung 16: ROC-Analysen (Beobachtung 1-Jahr (N=148 / 20 verstorben)).....	100
Abbildung 17: ROC-Analysen (Beobachtung 5-Jahre (N=96 / 44 verstorben)).....	100

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aktuelle Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Simonneau et al. 2013)	15
Tabelle 2: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	23
Tabelle 3: Mögliche Pathomechanismen der PAH	26
Tabelle 4: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	30
Tabelle 5: Übersicht der EKG-Zeichen bei Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale	34
Tabelle 6: Regurgitationsgeschwindigkeiten über der TK zur Erkennung der PH.....	36
Tabelle 7: Messparameter im Rahmen der Rechtsherzkatheter-Untersuchung.....	43
Tabelle 8: Untersuchungen zur Prävalenz bzw. Inzidenz der PAH.....	61
Tabelle 9: Geschlechterverhältnis in verschiedenen Registern	64

Tabelle 10: Prognosefaktoren bei PAH und IPAH	68
Tabelle 11: Prognosefaktoren bei der Diagnose (bzw. bei Baseline) sowie im Therapieverlauf (bzw. zur Beurteilung der Wirksamkeit) bei Patienten mit Pulmonal Arterieller Hypertonie (nach McLaughlin et al. 2013)	69
Tabelle 12: Überlebensraten bei Patienten mit PAH bzw. IPAH (und HPAH)	84
Tabelle 13: Einige Patientencharakteristika bei Diagnosesicherung:	90
Tabelle 14: Häufigste Komorbiditäten bei der Diagnosesicherung.....	91
Tabelle 15: Spezifische medikamentöse Therapie	91
Tabelle 16: Ausgewählte Lungenfunktionsparameter bei Diagnosesicherung.....	92
Tabelle 17: Einige Echokardiographische Parameter bei Diagnosesicherung	93
Tabelle 18: Ausgewählte hämodynamische Parameter bei Diagnosesicherung	95
Tabelle 19: Ergebnisse der Vasoregibilitätstestung	95
Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das Überleben.....	98
Tabelle 21: Vergleich einiger verfügbaren Daten aus der internationalen Registern mit der Studienpopulation aus unserem Zentrum	101
Tabelle 22: Vergleich einiger verfügbaren Daten aus den internationalen Registern mit eigener Studienpopulation	103
Tabelle 23: Übersicht der Überlebensraten der Patienten mit PAH bzw. IPAH in o.g. Registern und eigene Daten (Klinik Löwenstein).....	107
Tabelle 24: Vergleich der verfügbaren Daten über speziphische pulmonal vasoaktive Therapie der IPAH-Patienten mit eigenen Daten.....	108

13.Danksagung

Besonders danken möchte ich

...Prof. Dr. med. Ralf Ewert für die freundschaftliche und unkomplizierte Zusammenarbeit, für die Geduld, die er mir entgegenbrachte, für die konstruktive Kritik, die Ratschläge und vor allem für seinen Ansporn.

...Dr.med. Gerd Stähler, der die Arbeit initiierte und durch sein fundiertes Fachwissen bereicherte.

...Anne Obst, die mir bei der Erstellung der statistischen Auswertung geduldig und stets freundlich die Hilfe leistete.

...nicht zuletzt meine Familie, die mich tatkräftig und zuweilen moralisch unterstützt hat.